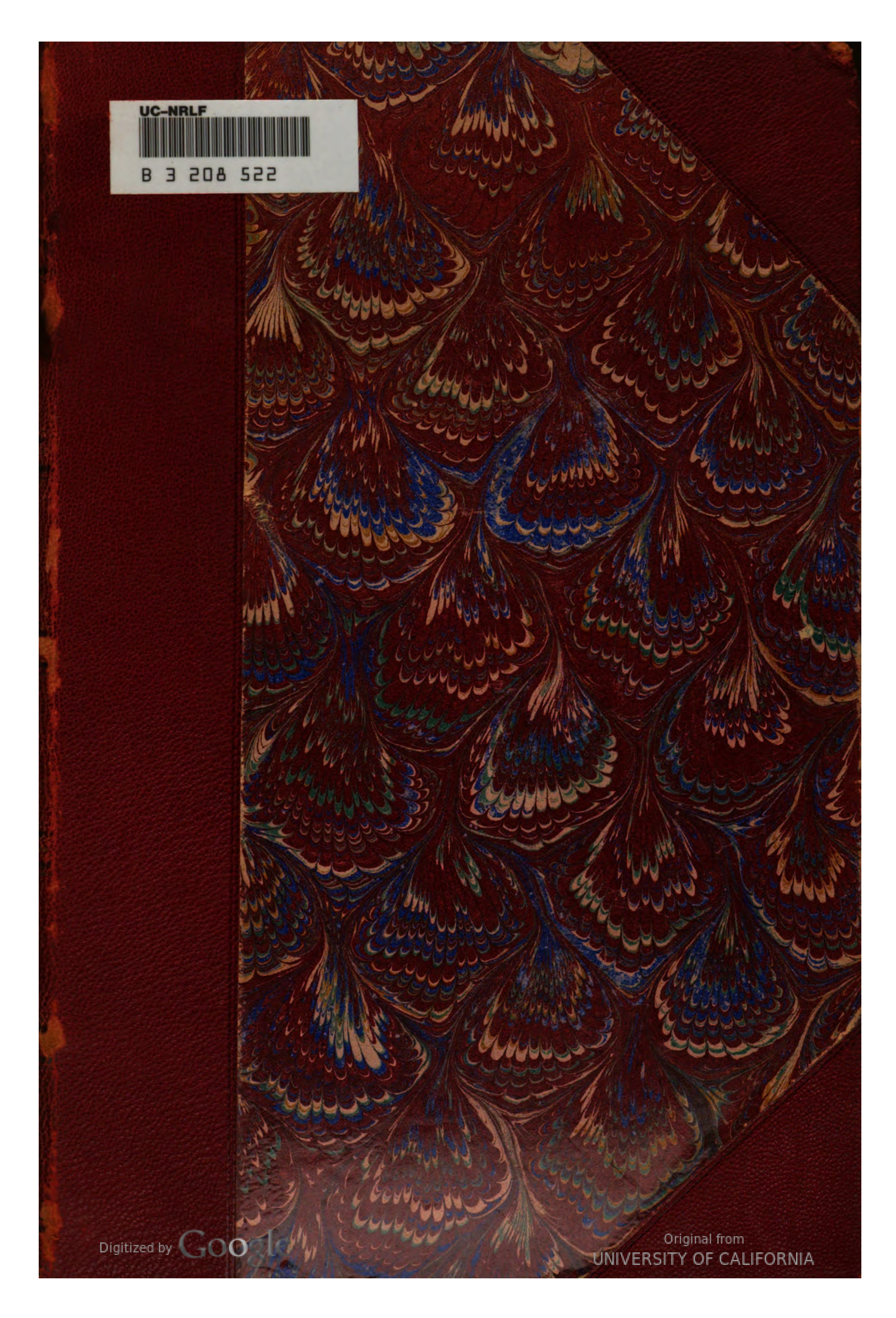
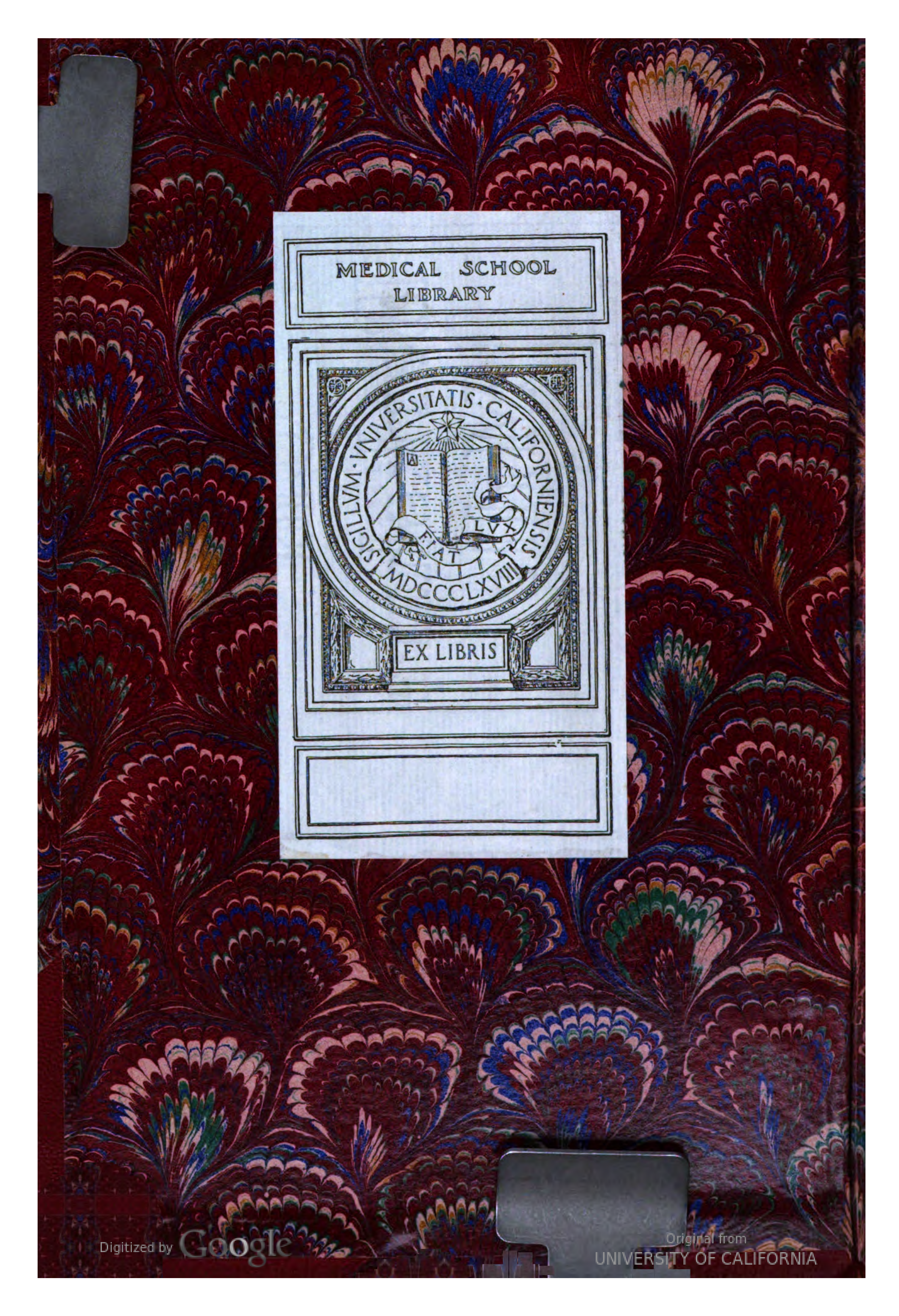




MEDICAL SCHOOL
LIBRARY
SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS

23 – 42 0 73

ZEITSCHRIFT

FÜR

KLINISCHE MEDIZIN.

HERAUSGEGEBEN

VON

DR. E. von LEYDEN, em. Professor der 1. med. Klinik
DR. F. KRAUS, Professor der 2. med. Klinik
DR. H. SENATOR, Professor der 3. med. Klinik
IN BERLIN,

DR. W. von LEUBE, Professor der med. Klinik in Würzburg,
DR. B. NAUNYN, em. Professor der med. Klinik in Strassburg.

DR. C. von NOORDEN, Professor der 1. med. Klinik
DR. E. NEUSSER, Professor der 2. med. Klinik
DR. L. von SCHROETTER, Professor der 3. med. Klinik
IN WIEN.

REDIGIERT VON

E. von LEYDEN und G. KLEMPERER
IN BERLIN.

Vierundsechzigster Band.

Mit 7 Tafeln, 23 Textfiguren, 36 Kurven und 1 Kurventafel im Text.

BERLIN 1907.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW., UNTER DEN LINDEN 68.



Inhalt.

Seite

I. Ueber ungleichzeitige Kontraktion der beiden Herzventrikel (Hemisystolie). Von E. v. Leyden und L. Bassenge. (Hierzu Tafel I und 11 Kurven im Text.) 1

II. Ueber die Beugekontraktur im Kniegelenk bei Meningitis. Von Dr. W. Kernig 19

III. Die Entstehung und klinische Bedeutung des Galopprhythmus des Herzens. Von Dr. J. Pawinski. (Mit 1 Kurventafel im Text.) . 70

IV. Aus der medizinischen Universitätsklinik zu Königsberg i. Pr. (Direktor: Geheimer Medizinalrat Prof. Dr. Lichtheim.) Das Verhalten des linken Vorhofes bei der Störung der Reizleitung. Von Privatdozent Dr. G. Joachim. (Mit 3 Kurven im Text.) . . . 95

V. Aus dem Krankenhause der jüdischen Gemeinde zu Berlin. Innere Abteilung. (Dirigierender Arzt: Prof. Dr. J. Lazarus.) Zur Mechanik des Lungenemphysems und der Bronchiektasien. Von Dr. E. Aron. (Mit 2 Textfiguren.) 99

VI. Aus der I. medizinischen Klinik der Kgl. Charité in Berlin. (Direktor: Exzellenz Wirkl. Geh. Rat Professor Dr. E. von Leyden.) Ueber die Bedeutung der molekularen Konzentration von Flüssigkeitsergüssen für die Resorption derselben. Von Ernst Herzfeld 108

VII. Aus dem städt. Krankenhause Moabit in Berlin. Erfahrungen über die Behandlung des akuten Gelenkrheumatismus mit Stauungshyperämie. Von Dr. Ernst Steinitz. (Mit 6 Kurven im Text.) . . 125

VIII. Aus dem städt. Krankenhause Moabit in Berlin. Ueber eine neue Methode der quantitativen Pepsinbestimmung und ihre klinische Verwendung. Von Dr. Eugen Solms 159

IX. Zu Th. Bourmoff und Th. Brugsch: „Das neutrophile Blutbild bei Infektionskrankheiten“. Von Dr. J. Arneth 170

X. Aus dem Institut für Krebsforschung in Berlin. Ueber Pathogenese und über den spezifischen Abbau der Krebsgeschwülste. II. Von Peter Bergell und Carl Lewin 185

XI. Kritiken und Referate 190

XII. Aus dem Medizinisch-Poliklinischen Institut zu Berlin (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Senator). Ueber das Verhalten der Leukozyten des Blutes bei Kälteeinwirkung. Von Stabsarzt Dr. Schnütgen . 193

XIII. Aus der I. medizinischen Universitätsklinik zu Berlin (Direktor: Exzellenz von Leyden). Zur Azetonbestimmung im Harn. Von Sam Möller 207

XIV. Aus der II. internen Klinik der königl. ung. Universität in Budapest und aus dem chemischen Institute der königl. ung. Tierärztlichen Hochschule. Ueber die Magenresorption. Von Dr. Arpád von Torday. (Mit 1 Textfigur.) 211



Seite

XV. Aus dem anatomisch-pathologischen Institut der Universität Warschau. Ueber die anatomischen Veränderungen in den Nebennieren bei Arteriosklerose. Von Dr. H. Landau 227

XVI. Aus dem Laboratorium der Freiburger Universitätsklinik (Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Bäumler). Ueber die klinische Bedeutung des Urobilinogens, seine chemischen Eigenschaften und seine Farbenreaktionen („Ehrlichsche Aldehyd-“ und „eigelbe Diazoreaktion“). Von Karl Thomas 247

XVII. Aus dem Neuen Städtischen Krankenhause zu Odessa. Dikrotie, als diagnostisches Symptom bei Insufficientia aorto-mitralis. Von Dr. L. F. Dmitrenko. (Mit 6 Kurven im Text.) 253

XVIII. Aus dem städt. Krankenhause Friedrichshain in Berlin. Ueber eine als transkortikale sensorische Aphasie gedeutete Form aphasischer Störung. Von M. Lewandowsky 258

XIX. Ueber den Einfluss der Sitzbäder auf die Blutverteilung im menschlichen Körper. Von Dr. Oskar Bruns. (Hierzu Tafel II u. III.) . 279

XX. Ueber die Rückstauung bei Kaltreizen. Von Dr. Oskar Bruns. (Hierzu Tafel IV.) 284

XXI. Aus der Königl. medizinischen Universitätsklinik zu Königsberg i. P. (Direktor: Geheimrat Lichtheim). Ueber die Körnung der roten Blutkörperchen bei anämischen Zuständen. Von Dr. S. Askanazy. (Hierzu Tafel V.) 288

XXII. Ueber ein neues radiotherapeutisches Verfahren. Von Prof. Dr. R. v. Jaksch. (Mit 8 Textfiguren.) 316

XXIII. Aus dem Laboratorium des Medizinisch-Poliklinischen Instituts der Universität Berlin (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. H. Senator). Ueber den Salzstoffwechsel bei experimenteller Nierenwassersucht. Von Dr. Hans Schirokauer 329

XXIV. Aus der medizinischen Universitätsklinik zu Greifswald (Direktor: Prof. Dr. O. Minkowski). Untersuchungen über Alkaptonurie. Von Dr. Oskar Gross und Dr. Eduard Allard. (Mit 4 Kurven im Text.) 359

XXV. Das neutrophile Blutbild bei Infektionskrankheiten. Von Dr. Theodor Brugsch 370

XXVI. Ueber Methoden der Pepsinbestimmung. Von Dr. Ernst Fuld . . 374

XXVII. Aus der medizinischen Klinik in Basel. (Direktor: Prof. W. His.) Ueber eine eigentümliche Allgemeinerkrankung mit vorwiegender Beteiligung von Muskulatur und Integument. Von Dr. Rudolf Dietschy. (Hierzu Tafel VI und 9 Textfiguren.) 377

XXVIII. Aus dem Medizinisch-Poliklinischen Institut der Universität Berlin. (Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Senator.) Ueber Kehlkopfveränderungen bei Akromegalie. Von Dr. Ludwig Neufeld . . . 400

XXIX. Aus der I. medizinischen Klinik in Budapest. (Prof. Fr. v. Korányi.) Ueber Periarteriitis nodosa. Von Dr. Heinrich Benedict. (Mit 2 Textfiguren.) 405

XXX. Aus der medizinischen Klinik der Universität Kiew. (Direktor: Prof. K. E. Wagner.) Zur Frage der Pathogenese der paroxysmalen Hämoglobinurie (e frigore). Von Dr. W. A. Choroschilow. (Mit 1 Textfigur und 6 Kurven.) 431

XXXI. Aus dem chem. Laboratorium der k. k. Universitäts-Kinderklinik in Wien. (Hofrat Prof. Dr. Th. Escherich.) Ein Beitrag zur Physiologie des Chlorstoffwechsels und seiner Beziehungen zur Wasser-



Seite

ausscheidung und zur Körpergewichtskurve. Von Dr. Ottokar Grüner. (Hierzu Tafel VII.) 455

XXXII. Aus dem diagnostischen Institut der Universität Budapest. (Direktor: Prof. Dr. A. v. Korányi.) Experimentelle Beiträge zur Wirkung der Jodpräparate auf die Adrenalin-Arterionekrose. Von Dr. Franz Schrank 471

XXXIII. Aus dem diagnostischen Institut der Universität Budapest. (Direktor: Prof. Dr. A. v. Korányi.) Ueber die Wirkung des Spermins bei Adrenalin-Arterionekrose. Von Dr. Franz Schrank 483

XXXIV. Aus der II. medizinischen Universitätsklinik zu Berlin. Untersuchungen über die Agglutination des Bacterium coli. Von cand. med. Eduard Mayer 486

XXXV. Aus dem chem. Laboratorium des Allgem. Krankenhauses in Lemberg. (Vorstand: Dr. W. von Moraczewski.) Ein Beitrag zur Kenntnis der Laevulosurie. Von Dr. W. von Moraczewski 503

XXXVI. Aus dem bakteriologischen Laboratorium des Krankenhauses Moabit in Berlin. Zur Frage der experimentellen Antidiastasebildung. Von Albert Schütze und Karl Braun 509

XXXVII. Historische Bemerkung zur Benzaldehyd-Farbreaktion im Urin. Von A. Pappenheim 517

XXXVIII. Ueber die Bedeutung der molekularen Konzentration von Flüssigkeiten für die Resorption derselben. Von Privatdozent Dr. W. Zangemeister 519



I.

Ueber ungleichzeitige Kontraktion der beiden Herzventrikel (Hemisystolie).

Von

E. v. Leyden und **L. Bassenge,** Stabsarzt.

(Hierzu Tafel I und 12 Kurven im Text.)

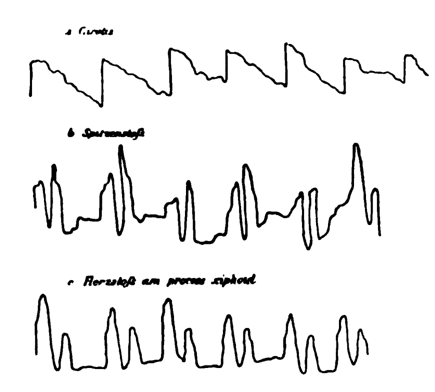
Im Jahre 1868 hatte ich in Virchows Archiv Bd. 44 unter der Bezeichnung „Ungleichzeitige Kontraktion beider Ventrikel" einen Krankheitsfall veröffentlicht, der das auffällige Symptom bot, dass der nach aussen und unten verlagerte Spitzenstoss rhytmisch aus zwei aufeinander folgenden Stössen bestand, deren Zwischenraum kürzer war, als der zwischen dem zweiten Stoss und dem nächstfolgenden, und dass der erste resistentere und höhere dieser beiden Spitzenstösse mehr nach links, der zweite in Stärke einem normalen entsprechende nach vorn und innen von der Herzspitze zu fühlen war. Auch in der Gegend des rechten Ventrikels, entsprechend den unteren Rippenknorpeln in der Nähe des linken Sternalrandes liess der Herzstoss eine zweiteilige Beschaffenheit erkennen, doch war hier der erste Stoss schwächer als der zweite. Ueber der Herzspitze hörte man drei Geräusche, von denen das erste das längste war, über den Aortenklappen lautes Blasen, am unteren Ende des Brustbeines gleichfalls drei Geräusche, von denen das zweite das längste und stärkste war.

Der Puls der A. radialis war regelmässig, 32 in der Minute, und entsprach durchaus dem ersten Spitzenstoss, während man an den Jugularvenen deutlich zwei kleine Schläge in dem Zeitraum fühlen konnte, in welchem die Carotis nur einmal pulsierte. Ich lasse die seinerzeit aufgenommenen Kurven umseitig folgen.

Die erste stellt den Carotispuls, die zweite den Spitzenstoss und die dritte den Herzstoss in der Gegend des rechten Ventrikels dar.

Die Patientin, um die es sich handelte, war eine 24jährige Dame, die nach zwei Jahre vorher durchgemachtem Gelenkrheumatismus unter den Zeichen eines dekompensierten Vitium cordis in meine Behandlung trat.





Ich habe nun damals aus den genannten Erscheinungen, nämlich aus dem doppelten Spitzenstoss, bei dem nur die erste Phase einen Radialpuls erzeugte, während die zweite von einem Radialpuls nicht begleitet war, sowie aus dem Wechsel des Herzstosses derart, dass die erste systolische Kontraktion eine starke Hebung des Spitzenstosses erkennen liess, während die zweite dem rechten Rande des Sternum entsprach, geschlossen, dass hier ein Fall von ungleichzeitiger Kontraktion beider Ventrikel vorliege.

Diese Folgerung basierte ich auf die folgenden Erwägungen: Die höchst bemerkenswerte Beschaffenheit des Spitzen- und Herzstosses überhaupt führte mich zu dem Schluss, dass eine ungleichzeitige Kontraktion beider Herzventrikel vorliegen müsse, und zwar so, dass sich zuerst der linke Ventrikel kontrahiert ohne merkliche Beteiligung des rechten, sodann nach kurzer Pause der rechte Ventrikel ohne merkliche Beteiligung des linken. Ohne Zweifel musste der erste Spitzenstoss auf die Systole des linken Ventrikels bezogen werden, denn ihm folgte die fühlbare Pulswelle im Aortensystem. Der zweite Spitzenstoss ist ebenfalls als eine Herzkontraktion zu betrachten. Er ist zwar nicht ganz so kräftig als der erste, aber doch fast ebenso stark, und dazu kommt, dass dieser zweite Herzstoss in der Gegend des rechten Ventrikels noch stärker ist und der Kraft eines hypertrophischen rechten Ventrikels entspricht. Bemerkenswert war nun, dass diesem zweiten Herzstoss kein fühlbarer Puls im Aortensystem entsprach, obgleich die Herzstösse resp. Geräusche sehr laut und kräftig zu hören waren. Hieraus durfte gefolgert werden, dass dieser zweite Herzstoss nur auf die Systole des rechten Ventrikels zu beziehen war, zumal er an der Herzspitze kleiner, an der Herzbasis dagegen stärker zu fühlen war, als der erste Stoss. Wichtig ist auch das Verhalten der Halsgefässe. Hinter dem Puls der rechten Carotis fühlt der aufgelegte Finger zwei kleine pulsierende Anschläge, welche der sichtbaren Pulsation der Halsvenen entsprechen, während der Carotispuls sich am Sphygmographen präzise und kräftig, durchaus synchron mit dem ersten Herzstoss abzeichnet. Hiernach darf der vorliegende Fall ein besonderes physio-

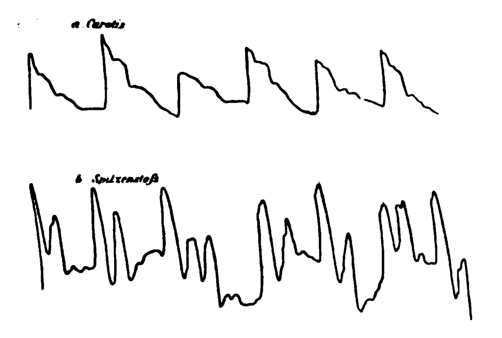
logisches Interesse beanspruchen, indem er das Vorkommen einer ungleichzeitigen Kontraktion beider Herzventrikel unzweifelhaft erweist.

Diese meine Beobachtung, in Virchows Archiv publiziert, scheint zunächst bei den Klinikern wenig Beachtung gefunden zu haben.

Zwei weitere analoge Beobachtungen habe ich im Jahre 1875 (in Strassburg) vorgetragen und in Virchows Archiv 1875 publiziert:

In dem ersten dieser beiden Fälle liessen sich bei einem 44 jährigen, wegen dekompensierten Klappenfehlers aufgenommenen Mann (Zimmermann) einige Zeit nach dem Gebrauch von Digitalis folgende Erscheinungen am Herzen wahrnehmen:

Aus der Anamnese ist zu bemerken, dass der Pat. angibt, niemals an Gelenkrheumatismus erkrankt zu sein, dass er aber bereits seit 8 Jahren an Herzklopfen leidet, schon damals (vor 8 Jahren) wurde ihm ärztlicherseits schwere Arbeit untersagt. Indessen konnte er doch seinen gewohnten Beschäftigungen nachgehen. Seit $1^1/_2$ Jahren ödematöse Anschwellung der Füsse, welche sich weiterhin noch steigerte. Seit 8 Tagen fühlte sich Pat. sehr krank, Atem eng, grosses Angstgefühl. Pat. muss immer aufrecht sitzen, starkes Oedem der Füsse. Pat. ist von athletischer Konstitution, etwas abgemagert. Gesicht gedunsen, Lippen zyanotisch, Radialpuls kaum fühlbar. Die aufgelegte Hand fühlt einen stürmischen unregelmässigen Herzstoss. Auskultatorisch kurze blasende Geräusche, welche zunächst nicht zu analysieren sind. Nach zweitägiger Ruhe und Gebrauch von Digitalis hatte sich der Zustand derartig gebessert, dass eine genaue Untersuchung möglich war: Die Herzspitze befindet sich im 6. Interkostalraum 5 cm nach aussen von der linken Mamillarlinie. Hier macht sich ein ziemlich hoher, nicht sehr resistenter Spitzenstoss bemerkbar, welcher deutlich aus zwei Abteilungen derart zusammengesetzt ist, dass sich zwei Spitzenstösse relativ schnell folgen und dann eine relativ lange Pause dazwischen liegt. Der erste Stoss ist etwas stärker als der zweite. Auch über dem unteren Ende des Sternum fühlt die aufgelegte Hand einen deutlich zweiteiligen Stoss. Unter dem rechten Rippenbogen pulsiert deutlich in zwei Absätzen die Leber, Pulsationen in dem gleichen Rhytmus beobachtet man an den Jugularvenen. Der Puls der Carotis dagegen zeigt keine Spur der beschriebenen Zweiteilung, indem nur dem ersten Spitzenstoss eine Elevation im Arteriensystem folgt (Carotis, Cubitalis, Radialis, Femoralis). Entsprechend den beiden Spitzenstössen hörte man zwei laute blasende Geräusche. Die damals aufgenommenen Kurven des Spitzenstosses und der Carotis illustrierten sehr deutlich diese Befunde:



Der Pat. ging seinerzeit gebessert nach Hause, trat jedoch ein Jahr später wieder mit Zeichen der Kompensationsstörung in meine Behandlung. Nach einigen Digitalisgaben sank die Pulszahl von 150 auf 44, dabei erreichte der anfänglich kleine Puls gute Spannung und Höhe.

Am Herzen machten sich wieder die gleichen Erscheinungen geltend, wie bei der ersten Aufnahme; Carotis- und Radialpuls fielen nur mit dem ersten Spitzenstoss zusammen. (Siehe die Kurven.)

Der Patient kam ad exitum. Bei der Autopsie (Prof. v. Recklinghausen) fand sich das Ostium mitrale stark erweitert, für die fünf Fingerspitzen durchgängig. Starke Erweiterung des linken Vorhofes, Insuffizienz der Mitralklappen, auch der rechte Vorhof ist stark erweitert, mit Blutgerinnseln erfüllt. Das Ostium tricuspidale ebenfalls stark erweitert, so dass sich fast die ganze Hand hindurchschieben lässt. Leicht gelbliche Färbung der Haut, Cyanose der Lippen, Oedem der Beine, Leber stark vergrössert. Die Venen des Halses stark erweitert. Das Herz im ganzen vergrössert, sowohl der Länge wie der Breite nach. Am meisten fällt die Vergrösserung des rechten und linken Vorhofes ins Auge. —

Aus den bemerkenswerten Erscheinungen am Herzen zog ich den gleichen Schluss wie im ersten Fall, nämlich, dass es sich um ungleichzeitige Kontraktion beider Ventrikel gehandelt hatte. Da nur dem ersten Herzstoss eine Welle im Aortensystem entsprach, konnte der linke Ventrikel am zweiten Spitzenstoss in keiner merklichen Weise beteiligt sein. Die zweite Erhebung der Herzspitze musste also durch eine Kontraktion des rechten Venirikels hervorgerufen sein. Die durch die Insufficienz der Tricuspidalklappen bedingten Venenpulse waren eben hierfür ein wertvolles Zeichen. Die Analogie zwischen diesem und dem ersten Falle ist in die Augen springend; wahrscheinlich lag auch beim ersten Falle eine Mitral-Insufficienz vor.

Der zweite, seinerzeit in Strassburg veröffentlichte Fall war kurz folgender:

Bei einer 37 jährigen Frau, die mehrere Jahre an Herzbeschwerden litt, fand sich ein zweiteiliger Spitzenstoss derart, dass jede Phase der Herzkontraktion aus



zwei völlig getrennten schnell sich folgenden Elevationen bestand. Der Puls in der Carotis betrug 44, er entsprach nur der ersten dieser Erhebungen, dem zweiten Spitzenstoss folgte **keine** Elevation der Carotis.[1])



Der abnorm starke und verbreiterte Herzstoss war überall zweiteilig; über dem rechten Ventrikel waren beide Erhebungen ziemlich gleich, nach der Spitze zu war die erste Erhebung stärker. Ueber der Spitze hörte man mit der ersten Phase ein systolisches Blasen und einen diastolischen Ton, mit der zweiten Phase einen gespaltenen systolischen und einen deutlich diastolischen Ton.

Auch hier nahm ich aus den gleichen Gründen, wie in den vorhergehenden Fällen und aus dem Befund der aufgenommenen Kurven ungleichzeitige Kontraktion beider Ventrikel an.

Die intra vitam gestellte und später durch die Sektion bestätigte Diagnose hatte gelautet: hochgradige Mitralinsuffizienz, mit einer vornehmlich das rechte Herz betreffenden starken Vergrösserung.

Im Anschluss an diese drei Beobachtungen habe ich bereits im Jahre 1875 meine Ansichten über das bemerkenswerte Phänomen der ungleichzeitigen Kontraktion beider Herzventrikel dargelegt.[2])

„Bei der grossen Uebereinstimmung, welche die drei mitgeteilten Fälle darbieten, ist die Frage unabweislich, ob das beobachtete merkwürdige Phänomen der Herzkontraktion mit dem anatomischen Zustande des Herzens in Zusammenhang gebracht werden kann. Der Gedanke, eine eigentümliche kapriziöse Wirkung des Vagus anzuschuldigen, welcher seinen hemmenden Einfluss dem linken Ventrikel intensiver zukommen liesse, als dem rechten, wird in der Tat wenig Wahrscheinlichkeit für sich haben. Nur der eine Umstand konnte dafür geltend gemacht werden, dass in den Zeiten der überaus schnellen Herzaktion, welche einer Vaguslähmung entspricht, der doppelte Herzstoss fortfällt: indessen lässt sich dies Verhalten auch auf andere Weise unschwer deuten und kann keinesfalls ausreichen, das ganze Phänomen vom Vagus aus zu erklären. Schon der Umstand, dass in allen drei Fällen eine unzweifelhafte, intensive Klappenerkrankung des Herzens nachweisbar war, noch

1) Kurven 1—11 sind Virchow's Archiv Bd. LXV entnommen.

2) Virchows Archiv 1875.



mehr die grosse Uebereinstimmung in der Art des bestehenden Herzfehlers, lässt es rationeller erscheinen, in den mechanischen Störungen, welche durch den Herzfehler bedingt sind, auch die Ursache für den eigentümlichen Modus der Herzaktion zu suchen. Als konstanter Befund begegnet uns eine hochgradige Insuffizienz der Mitralis mit starker Dilatation und Hypertrophie des rechten Ventrikels, in zwei Fällen mit Insuffizienz der Tricuspidalklappe gepaart.

In der Tat lässt es sich bei näherer Betrachtung der mechanischen Verhältnisse leicht erweisen, dass der Lungenkreislauf durch eine beträchtliche Mitralisinsuffizienz in ganz besonderer Weise alteriert wird. —

Bei der Systole entleert der linke Ventrikel sein Blut nicht allein in das Aortensystem, sondern auch durch die insuffiziente Mitralklappe in den linken Vorhof. Bei mässiger Insuffizienz wird die kleine zurückströmende Blutmenge nur den Vorhof ausdehnen und ihren Einfluss nicht bis in das System der Pulmonarvenen hinein erstrecken. Wesentlich anders aber stellen sich die Verhältnisse dar, wenn die Insufficienz der Mitralis sehr hochgradig ist, etwa dem gänzlichen Fehlen der Mitralklappe sich annähert. Alsdann treibt der linke Ventrikel bei der Systole das Blut sowohl nach der Aorta, als auch durch das offenstehende Atrio-Ventrikular-Ostium in den linken Vorhof und, da hier der Druck bedeutend niedriger ist, als in der Aorta, so wird eine bedeutende Blutmenge eindringen, welche eine rückläufige Blutwelle bis weit in das System der Pulmonarvenen hineintreibt. Dieser Schluss ist vollkommen sicher, da wir dasselbe Phänomen bei Insuffizienz der Tricuspidalis in den grossen Venen des Körpers direkt beobachten. Ein wichtiger Unterschied beider Fälle liegt darin, dass der Druck des linken Ventrikels bei weitem stärker ist, als der des rechten, und dass das System der Pulmonarvenen weit kürzer ist, als das der Körpervenen. Man wird hieraus folgern können, dass in den hohen Graden der Mitralisinsuffizienz mit der Systole des linken Herzens eine rückläufige Blutwelle in die Pulmonarvenen geschleudert wird, welche in den Capillaren dem von der Pulmonararterie stammenden Blutstrom begegnet und ihn aufhält. Ob es nun zum Stillstande oder zu einer rückläufigen Bewegung kommt, hängt lediglich von dem Verhältnis der beiden entgegenwirkenden Kräfte ab, jedenfalls muss das Blut in der Pulmonararterie aufstauen und der Druck in derselben beträchtlich steigen, derart, dass der rechte Ventrikel bei seiner Kontraktion nur wenig Blut in die Pulmonararterie treiben kann; er entleert sich nur unvollkommen oder treibt den grössten Teil seines Inhaltes durch die insufficiente Tricuspidalis in den Vorhof und die Körpervenen zurück. Dies ist der Effekt der e r s t e n Systole. In der nun folgenden Diastole ist der r e c h t e Ventrikel sofort wieder angefüllt, und zu einer neuen Kontraktion angeregt. L i n k s dagegen, wo eine rückläufige Bewegung des Blutes in den Pulmonarvenen erfolgt war,



welche die Vis a tergo vom rechten Ventrikel her mindestens aufhob, füllt sich der linke Ventrikel nur sehr wenig. Wenn der rechte Ventrikel sich bereits zusammenzieht, ist der linke noch nicht merklich gefüllt, erst wenn durch die zweite Kontraktion des rechten Ventrikels der Blutstrom im kleinen Kreislauf wieder beschleunigt ist, die Vis a tergo wieder zugenommen hat, erst dann wird der linke Ventrikel wieder in normaler Weise angefüllt. Der linke Ventrikel zieht sich also mit der zweiten Phase der Herzkontraktion deshalb nicht zusammeu, weil er noch keine merkliche Menge Blut erhalten hat, oder, wenn er an der Kontraktion des rechten Ventrikels teilnimmt, so kann dies doch nur in ganz untergeordneter Weise geschehen. Gestützt wird diese Deduktion, wenn man folgende Betrachtung anstellt. Bei einer hochgradigen Insuffizienz der Mitralis haben wir den merkwürdigen Effekt, dass von beiden Seiten, von rechts wie von links, Blut in den kleinen Kreislauf eindringt: von rechts in die Pulmonararterie, von links (durch die insuffiziente Klappe) in die Pulmonarvenen getrieben. Wenn also beide Ventrikel gleichzeitig agieren und etwa die gleiche Menge Blut eintreiben, so könnte ein Kreislauf nach einer bestimmten Richtung fast gar nicht (nur noch durch die Klappenstellung) stattfinden, er müsste alsbald so weit reduziert sein, dass das Leben nicht bestehen kann. Bei der viel grösseren Kraft des linken Ventrikels müssten die Widerstände für den rechten vollkommen unüberwindlich sein. Der Kreislauf kann überhaupt nur noch dann zustande kommen, wenn beide Ventrikel sich nicht beständig entgegenarbeiten, d. h. nicht gleichzeitig agiren. Diese höchst interessante Kompensation sehen wir nun in der Tat eintreten, indem der rechte Ventrikel doppelt so häufig arbeitet, als der linke, und zwar wird, wie ich oben zu deduzieren suchte, diese Kompensation dadurch erreicht, dass das linke Herz sich in der ersten kurzen Diastole nicht anfüllt.

Wenn diese Deutung des Phänomens richtig ist, so wird die ungleichzeitige Kontraktion der Ventrikel überall dann eintreten müssen, wenn die Insuffizienz der Mitralis hochgradig genug ist, um eine rückläufige Blutwelle in die Pulmonarvenen zu treiben. Es ist daher nicht unwahrscheinlich, dass das Phänomen häufiger ist, als man bisher annimmt, nur wird es nicht immer leicht zu konstatieren sein. Bekanntlich kommt gerade bei Mitralfehlern Unregelmässigkeit und Inkongruenz zwischen Puls und Herzaktion ziemlich oft zur Beobachtung: man pflegt sogenannte frustrane Herzkontraktionen anzunehmen, welche einen Herzstoss und Herztöne, aber keinen fühlbaren Puls erzeugen. Wenn man aber nicht nur den Radialpuls, sondern auch den Puls der Carotis genau beobachtet, so hat es nicht viel Wahrscheinlichkeit, dass sich das linke Herz merklich zusammenziehen kann, ohne eine Spur von Pulswelle zu erzeugen. Die Frage ist gerechtfertigt, ob hier nicht vielmehr eine ungleichzeitige Kontraktion beider Ventrikel zugrunde liegt."



Ich habe seinerzeit die von mir in Virchows Archiv 1875 publizierten Beobachtungen in der medizinischen Gesellschaft in Strassburg vorgetragen, sie wurden mit Beifall aufgenommen. In der Diskussion wurde ich darauf aufmerksam gemacht, dass ich mich mit der von mir gegebenen Deutung auf die myogene Theorie der Herzaktion stütze. Das war allerdings der Fall, und ich war mir dessen wohl bewusst, ich war dazu berechtigt, wenn ich auch keine spezielle Begründung dieser meiner Auffassung beibringen konnte, indessen war doch schon damals die myogene Theorie von autoritativen Namen gestützt, wenn sie auch nicht zur allgemeinen Geltung gekommen war.

Williams und Skoda haben bereits zu ihrer Zeit die Kontraktion der beiden Herzventrikel zur Erklärung der am Herzen öfter beobachteten doppelten Herztöne herbeigezogen. Eine allgemeine Anerkennung hat zwar diese Theorie damals noch nicht gefunden, jedoch wurde die Möglichkeit derselben von den Physiologen keineswegs zurückgewiesen. Man wusste, dass das Herz beim Fötus schon zu einer Zeit regelmässig schlägt, wenn die Nerven des Fötus noch nicht entwickelt sind. Ebenfalls hatte man konstatiert, dass das aus dem lebenden Körper von Tieren herausgeschnittene Herz noch lange Zeit fortschlägt. Gegenwärtig ist die myogene Theorie namentlich durch His und Engelmann (Gaskell, Woollbridge, Tigerstedt) zur vollen Geltung gekommen. Es bedarf daher an dieser Stelle nicht mehr einer Zusammenstellung der Beweise. Meine Beobachtungen und Deutungen dürfen daher auch nach dieser Richtung einigen Wert beanspruchen.

Ich gestatte mir hier noch einzuschalten, dass eine gleiche Beobachtung wie die meinige schon vor mir publiziert ist. In dem Archive de Médecine de Paris findet sich eine Mitteilung von Charoulet. Er beobachtete mehrere Fälle, wo der Puls der Carotis und der Vena jugularis nicht synchron waren, trotz Vorhandensein eines deutlichen Venenpulses fehlte der entsprechende arterielle Puls. Der Verfasser hat seine Beobachtung ebenfalls als ungleichzeitige Kontraktion beider Ventrikel gedeutet.[1])

Die Publikation dieser meiner Beobachtungen in Virchows Archiv ist nicht von allen Seiten mit Zustimmung aufgenommen worden. Zum Teil ist dieses vielleicht darauf zurückzuführen, dass man sich damals gerade von seiten der Kliniker mit dem von Traube nicht lange vorher beschriebenen „Pulsus bigeminus“ beschäftigte. Es fehlte indessen auch nicht an Bestätigungen und Zustimmungen. Ja, ich darf mit einiger

1) Ich zitiere diese Beobachtung nach einer zufällig von mir gefundenen Notiz. Das Original habe ich noch nicht herbeischaffen können.



Befriedigung sagen, dass die Zahl der Zustimmenden in letzter Zeit zugenommen hat.

Zunächst möchte ich jedoch auf die Einwendungen derjenigen Autoren eingehen, welche mir meistenteils entgegen hielten, dass es sich in meinen Fällen um den Pulsus bigeminus resp. Herzbigeminie gehandelt habe. L. Traube hatte in seinen Experimenten bei Vergiftungen an Tieren im letzten Stadium den Pulsus bigeminus beobachtet und als Zeichen von Herzschwäche betrachtet. Aehnliche Beobachtungen wurden nun auch beim Menschen gemacht und der Pulsus bigeminus damals als ein Zeichen von Herzschwäche gedeutet. Diese Bedeutung des Pulsus bigeminus wurde nun auch auf die von mir beobachteten Fälle bezogen, obgleich man doch höchstens für meine Fälle den Ansdruck der Herzbigeminie anwenden durfte. O. Frentzel hatte einen, den meinigen ganz analogen Krankheitsfall beobachtet, hatte ihn aber als Bigeminie gedeutet. Ebenso hatte Riegel meine Beobachtungen zum Pulsus bigeminus oder alternans gerechnet. Auf die ausführlichen Beobachtungen, welche Riegel hierüber publiziert hat, will ich hier nicht näher eingehen. Von anderer Seite ist dem Pulsus bigeminus und alternans keine so wesentliche Bedeutung beigemessen worden. Wenkebach, dem man gewiss ein massgebendes Urteil zutrauen darf, verwirft den Ausdruck Pulsus bigeminus, da er keinen Sinn habe; nur mit Rücksicht darauf, dass er sich an den Namen „Traube“ anschliesst, wolle er ihn nicht ganz aufgeben. Auch der verstorbene O. Rosenbach, eine Autorität auf dem Gebiete der Herzkrankheiten, hat sich mir gegenüber dahin ausgesprochen, dass er der Bezeichnung und Unterscheidung des Pulsus bigeminus keinen Wert mehr beilege. Man muss doch zugestehen, dass mit dem Namen Pulsus bigeminus und Herzbigeminie keine eigentliche Diagnose zu verbinden ist. Niemand wird dahinter die schweren und komplizierten, wechselnden Symptome, noch die bemerkenswerten Befunde der Autopsie vermuten, wie ich sie in meinen Fällen beschrieben habe.

Ueber diejenigen Autoren, welche meinen Standpunkt durch ihren Namen und durch ihre Beobachtungen gestützt haben, werde ich weiter unten zu sprechen haben.

Ich bin nun in der Lage, diese meine Beobachtungen aus früheren Jahren durch einen in der letzten Zeit auf der I. Med. Klinik beobachteten Fall zu bereichern:

M. O., Bureaubeamter, 33 Jahre alt. Aufgenommen 18. 5. 06.

Anamnese: Vater starb an Lungentuberkulose, Mutter an Altersschwäche. Eine Schwester lebt, ist gesund. O. ist Berliner, verheiratet seit 1896, Frau und zwei Kinder gesund.

Im 8. Lebensjahr Masern. Mit 13 Jahren Gelenkrheumatismus, der sich mit 15 Jahren und dann angeblich alle Jahre in der kalten Jahreszeit, zum letzten Mal 1900, wieder einstellte. Seit 1900 Herzklopfen, Angstgefühl, Atemnot. Damals



soll im Krankenhaus Friedrichshain Mitralinsuffizienz diagnostiziert sein. Seitdem häufig Krankenhausbehandlung wegen Herzbeschwerden, zuletzt im Winter 1904/05. Seit Mitte Mai 05 erhebliche Schmerzen an der rechten Brustseite. Herzklopfen, Angstgefühl, Erbrechen. Potus mässig. Vor 15 Jahren Gonorrhoe.

Status praesens: Mittelgross, grazil, geringe Muskulatur, geringes Fettpolster. Aussehen blass, keine Cyanose, keine Oedeme. Atmung nicht beschleunigt. Rechts vorn unten im 5. Interkostalraum in der Parasternallinie pleuritisches Reiben, kein Husten, kein Auswurf.

Puls: Durchschnittlich 80 p. Minute, an beiden Radiales gleich, arhytmisch und klein. Die untere Thoraxgegend zeigt heftige pulsatorische Erschütterungen von der rechten Parasternallinie bis zur linken mittleren Axillarlinie, desgleichen das Epigastrium. Der Spitzenstoss ist erheblich verbreitert und stark hebend im 6. Interkostalraum von der vorderen bis zur mittleren Axillarlinie fühlbar. Er ist meist zweiteilig, gelegentlich auch dreiteilig, derart, dass zwei oder drei Stösse kurz hintereinander folgen bis nach einem Intervall eine neue Serie einsetzt. Der erste Spitzenstoss ist besonders stark hebend und von deutlichem systolischen Schwirren begleitet. Man zählt 130 Spitzenstösse in der Minute. Pulsatorische Erschütterungen der Herzgegend machen sich nach rechs bis zur Parasternallinie, und zwar besonders stark am rechten Sternalrand bermerkbar. Der Herzstoss am rechten Sternalrand zeigt die gleiche Zwei- bezw. Dreiteilung des Spitzenstosses, mit dem er völlig synchron ist. Die Herzdämpfung zieht vom unteren Rand der dritten Rippe in weitem Bogen nach aussen bis zur mittleren Axillarlinie, nach rechts bis zur rechten Parasternallinie. Bei der Auskultation hört man über der Spitze mit dem ersten Spitzenstoss ein langes systolisches Geräusch und einen Ton; mit dem zweiten Spitzenstoss zwei kurze Töne; über dem unteren Ende des Sternum hört man ein leiseres (fortgeleitetes) systolisches Geräusch und einen Ton und mit der zweiten Phase des Spitzenstosses zwei kurze Töne. Die zweiten Töne über der A. Pulmonalis und Aorta sind stark klappend. Ueber der Carotis zwei Töne. Venenpuls ist nicht sichtbar. Der Puls an der Carotis und Radialis entspricht ausschliesslich dem ersten Spitzenstoss.

Die Röntgenuntersuchung des Herzens ergab ausserordentliche Verbreiterung des Herzens nach rechts und nach links mit starker Ausbauchung des linken Vorhofbogens und des zweiten rechten Bogens (s. Tafel I Fig. II). Der Blutdruck (Gärtner) betrug 85. Die Leber überragt den Rippenbogen in der rechten Mamillarlinie einen Finger breit, sie pulsiert nicht. Urin o. B.

In den folgenden Tagen war der an der Radialis zählbare Puls durchschnittlich 56 p. Minute, die fühlbare Herzaktion am Spitzenstoss 90—100—112 in der Minute. Die Zahl der fühlbaren Pulsschläge an Radialis und Carotis betrug demnach stets ungefähr die Hälfte, manchmal etwas mehr, manchmal etwas weniger als die Hälfte der fühlbaren Spitzenstösse. So wurden gezählt am 18. 5.: 80 Radialis-Pulse, 130 Spitzenstösse; am 23. 5.: 58 Pulse, 88 Spitzenstösse; am 29. 5.: 46 Pulse, 112 Spizenstösse. Unter der Behandlung mit Digitalis und Bettruhe besserten sich die subjektiven Beschwerden, ohne dass der opjektive Befund eine Aenderung erfuhr. O. wurde auf seinen Wunsch am 27. 5. entlassen.

Am 14. 9. 06 wurde er mit Klagen über Herzklopfen, Atemnot, Brechreiz und Gewichtverlust wieder aufgenommen. Der Status praesens ergab den gleichen Befund, wie bei der ersten Aufnahme.

Zwischen Radialpuls und Spitzenstoss fand sich dasselbe Verhältnis, wie während der ersten Beobachtungszeit, d. h. der deutlich aus meist zwei, gelegentlich auch drei Elevationen bestehende Spitzenstoss löste nur mit seiner ersten Erhebung eine Pulswelle im peripheren Arteriensystem aus, wie die

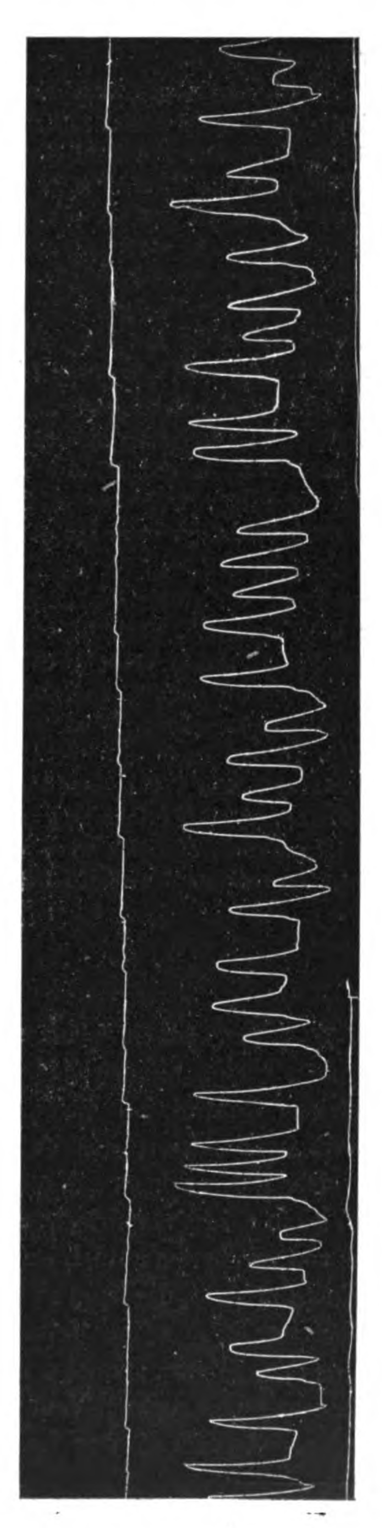


nebenstehende Kurve des Spitzenstosses und der Arteria cubitalis beweist.

Die Zahl der fühlbaren Carotis- und Radialpulse betrug meist die Hälfte der fühlbaren Spitzenstösse. So wurden z. B. gezählt am 14. 9. 06: 56 Radialis-Pulse und 80 Spitzenstösse; am 22. 9. 06: 48 Pulse und 96 Spitzenstösse; am 24. 9. 06: 58 Pulse und 96 Spitzenstösse. Aehnliche Beobachtungen wurden zu wiederholten Malen ausgeführt; am 2. 11. 06 wurden notiert: 52 Pulse und 84 Spitzenstösse, am 8. 11. 06: 55 Pulse und 100 Spitzenstösse pro Minute. Der Blutdruck betrug meist 70—75 nach Gärtner. Die objektiven Erscheinungen am Herzen erlitten während der dreimonatigen Behandlung eine Aenderung insofern, als die rechte, bisher in der Parasternallinie gefundene Herzgrenze um 2 cm nach links und bis bisher in der mittleren Axilarlinie gefundene linke Herzgrenze um $1^1/_2$ cm nach rechts rückte. Cyanose oder Oedeme waren niemals bemerkbar, doch hatte der Pat. alle drei bis vier Wochen krisenartig einsetzende Anfälle von Erbrechen, Angstgefühl, Atemnot und starker Beschleunigung der Herzaktion bis auf 140. Die Urinausscheidung war meist befriedigend, durchschnittlich 1000 ccm pro Tag. Häufige Prüfung des auskultatorischen Befundes ergab konstant ein systolisches Geräusch an der Spitze. Der Patient wurde am 6. 12. gebessert entlassen.

Am 16. 1. 07 trat er wieder wegen Atemnot, Erbrechen und Brustschmerzen in unsere Behandlung. Cyanose oder Oedeme waren auch jetzt nicht zu bemerken. Die Pulsfrequenz war 68, der Puls war an beiden Radialis gleich, inaequalis et irregularis, klein. Der Spitzenstoss fand sich verbreitert und hebend im 6. Interkostalraum 3 Finger breit nach aussen von der Mamillarlinie. Er war wiederum deutlich zweiteilig, sodass zwischen dem zweiten und dem nächstfolgenden Spitzenstoss ein längeres Intervall lag. Der erste Spitzenstoss war von deutlichem systolischen Schwirren begleitet. Die Zahl der Spitzenstösse betrug 130. Herzdämpfung und auskultatorischer Befund waren, wie bei den früheren Aufnahmen.

Am 17. 1. 07 hatte ich Gelegenheit, den Fall in Gemeinschaft mit Stabsarzt L. Bassenge in der Gesellschaft der Charité-Aerzte zu besprechen.



Cubitalis Spitzenstoss



Die Diagnose lautete, wie auch in den vorher angeführten 3 Fällen, Insuffizienz der Mitralklappen.

Die beschriebenen Erscheinungen an Spitzenstoss und Puls waren bis Ende Februar 1907 immer noch deutlich. Allmählich verlor sich dann die Zweiteilung des Spitzenstosses und die Zahl der Radialpulse näherte sich der Zahl der fühlbaren Spitzenstösse; um Mitte März 07 wurden meist 80 Radialpulse auf die gleiche Anzahl von Spitzenstössen gezählt. Dagegen blieben die übrigen Erscheinungen am Herzen, Dämpfungsgrenzen, orthodiagraphische Figur und das Ergebnis der Auskultation dauernd völlig unverändert. Cyanose und Oedeme traten niemals auf, aber der Kranke hatte jetzt immer häufiger als früher an dem schon beschriebenen krisenartig einsetzenden Erbrechen mit Atemnot und Pulsbeschleunigung zu leiden. In einem dieser Anfälle kollabierend kam er am 14. 4. 07 plötzlich ad exitum.

Das bei der Sektion (Dr. Davidsohn) herausgenommene Herz zeigte folgende Verhältnisse: Die ganze Vorderbreite des Herzens beträgt 21 cm. Ganz überraschend ist das Verhalten des linken Vorhofes, der von oben und hinten vorgeschoben ballonförmig nach rechts und oben ausgedehnt, am rechten Rande des Herzens zum Vorschein kommt (s. Tafel I, Fig. 1)[1]).

Der linke Vorhof ist dort, wo er rechts neben dem rechten Vorhof erscheint, 8 cm breit, der rechte Vorhof ist 4 cm breit, der rechte Ventrikel 8 cm breit und der linke Ventrikel, nach links verschoben, an seiner Vorderseite 6 cm breit. Die Kapazität des linken Vorhofes beträgt ungefähr 700 ccm Wasser. Der linke Vorhof überragt an Grösse alle anderen Herzteile und gibt dem Herzen dadurch ein ganz eigenartiges Aussehen. Die Mitralkappe ist für zwei Finger durchgängig, die Ränder sind starr und legen sich nicht aneinander; sie sind mit höckerigen Auflagerungen bedeckt und zum Teil miteinander verwachsen. Die Trikuspidal-, Aorten- und Pulmunalklappen sind intakt und zartrandig. Die Muskulatur des linken Ventrikels ist bis 1,7 cm dick, ziemlich derb und von blassgelb-roter Farbe. Die Dicke der Muskulatur im rechten Ventrikel ist 5 mm.

Aus den schon oben angeführten Deduktionen bin ich nach eingehender Prüfung auch hier zu der Ansicht gelangt, dass es sich um ungleiche Kontraktion beider Ventrikel handelt. Das Charakteristische und Bemerkenswerte des Falles liegt in folgendem:

Der Patient hat nach mehrfach durchgemachtem Gelenkrheumatismus ein Vitium cordis acquiriert, welches als Mitralinsuffizienz aufzufassen war. Was von vornherein auffiel, war der Umstand, dass die Herzdämpfung bei der Perkussion fast die ganze vordere Brustwand einnahm. Diese Verbreiterung war schon intra vitam auf Grund der Diagnose und auf Grund der Betrachtung des Röntgenbildes hauptsächlich auf die Vergrösserung des rechten Ventrikels und des linken Vorhofes zurückgeführt worden. Auffallend war ferner, dass die Zahl der Pulse an Carotis und

1) Nach dem Einlegen in Kaiserlingsche Flüssigkeit ist das Präparat erheblich geschrumpft, die Abbildung gibt daher die Grössenverhältnisse des frischen Präparates nur unvollkommen wieder.



Radialis meist die Hälfte der fühlbaren Spitzenstösse betrug; der Puls war dabei durchaus nicht klein, der Blutdruck nicht herabgesetzt; es musste also ein leistungsfähiger linker Ventrikel vorhanden sein. Der linke Ventrikel konnte aber an der zweiten Phase des Spitzenstosses nicht wohl beteiligt sein, denn die gleichzeitige Kontraktion eines leistungsfähigen linken Ventrikels wäre nicht denkbar erschienen, da auch in der zweiten Phase des Spitzenstosses zwei Töne deutlich zu hören sind, ohne dass ein Carotispuls erzeugt wird. Auch die abgebildete Kurve entscheidet in diesem Sinne. Andererseits ist eine recht erhebliche Vergrösserung des rechten Ventrikels nachgewiesen und somit war nicht zu zweifeln, dass der rechte Ventrikel an der Bildung der Herzspitze auch Anteil hatte, und dass seine Kontraktion dem zufühlenden Finger fühlbar und in der Zeichnung der Pulskurve sichtbar wurde. Hiernach war der Schluss gerechtfertigt, dass sich der linke und der rechte Ventrikel mit der ersten Phase des Spitzenstosses gleichzeitig zusammengezogen, dass dagegen an der zweiten und eventuell dritten Phase des Spitzenstosses der rechte Ventrikel allein beteiligt ist. Einer besonderen Erklärung bedarf noch in diesem Falle die ganz aussergewöhnliche Dilatation des linken Vorhofes. Sie ist die direkte anatomische Folge der bestehenden hochgradigen Mitralinsuffizienz; sie ist zugleich der sichtbare Ausdruck der im kleinen Kreislauf bestehenden Stauung, die ja nach obigen Darlegungen für das Zustandekommen des Phänomens der ungleichzeitigen Kontraktion beider Ventrikel Vorbedingung ist.

Analoge Beobachtungen, die zur Annahme einer ungleichzeitigen Kontraktion beider Ventrikel führten, finden sich in der Literatur nach der ersten Veröffentlichung meiner Fälle mehrfach.

Obermeier[1]) teilte 1869 einen Fall mit, in welchem nach einer fünftägigen Rekurrens-Attacke einen Tag lang beobachtet wurde, dass über dem rechten Herzen 108 Kontraktionen wahrnehmbar waren, während der Radialpuls nur 60 betrug. Unter je zwei bis drei systolischen Tönen war nur der erste von einem Aortenton begleitet und von einer Radialpulswelle gefolgt. Obermeier erklärte diese Erscheinung dahin, dass einzelne der rechts zu beobachtenden Kontraktionen im linken Herzen ausfielen.

Malbranc[2]) berichtete 1877 aus der Kussmaul'schen Klinik über einen Fall von ungleichzeitiger Kontraktion beider Ventrikel und führte zugleich den Namen der „Hemisystolia cordis“ in die klinische Betrachtung ein. Auch in dem von ihm (mit Kurven) veröffentlichten Fall kamen auf einen doppelten Spitzenstoss und doppelten Venenpuls nur einmalige Pulswellen im Arteriensystem. Es handelte sich um Mitral-

1) Obermeier, Virchows Archiv. Bd. 47.

2) Malbranc, Deutsches Archiv f. klin. Medizin. Bd. 20. 1877.



insuffizienz und relative Tricuspidalinsuffizienz; die Sektion ergab eine Dilatation sämtlicher Herzhöhlen, besonders des rechten Vorhofs. M. tritt lebhaft für die Hemisystolie ein, wobei er die Frage, ob völlige Asystolie des linken Ventrikels bestehe oder nicht, als unwesentlich bezeichnet.

Zwei weitere Fälle von ungleichzeitiger Kontraktion beider Ventrikel (Independent Action of the two ventricles) brachte Roy[1]). In beiden Fällen lag durch Autopsie bestätigte Mitralinsuffizienz mit erheblicher Dilatation des Herzens vor. Die klinischen Erscheinungen waren die schon mehrfach beschriebenen. R. betont ausdrücklich, dass nach seiner Ansicht ein Pulsus bigeminus nicht vorlag.

Von englischer Seite (Bindley)[2]) wurde ferner folgender Fall veröffentlicht: 12 Monate nach überstandenem Gelenkrheumatismus Herzbeschwerden, systolisches Geräusch an der Spitze, zwei deutliche Spitzenstösse kurz hintereinander, der eine mehr einwärts, gefolgt von längerer Pause. Carotispuls erfolgt nur mit dem ersten Spitzenstoss. Bindley deduziert aus seinen Kurven, dass beide Herzhälften hier abwechselnd arbeiten, doch ist aus den Kurven, wie aus der Beschreibung meines Erachtens auch die Annahme berechtigt, dass zwei Kontraktionen des rechten Ventrikels auf eine des linken Ventrikels kamen. Der Fall ist, wie ersichtlich, dem von mir zuerst publizierten nicht unähnlich.

In seinem Aufsatz über die erworbenen Stenosen im Pulmonalkreislauf gab Litten[3]) folgende Beschreibung des Herzbefundes bei einer Frau, bei welcher im Anschluss an eine Phlegmasia alba dolens eine Lungenembolie eingetreten war. Der Spitzenstoss bestand rhytmisch aus zwei aufeinanderfolgenden Stössen, deren Zwischenraum kürzer war, als der zwischen dem zweiten und dem nächstfolgenden Spitzenstoss. Der erste Stoss ist niedrig und wenig resistent, aber auch der zweite Spitzenstoss ist klein. Der erste entspricht seiner Lage nach der Herzspitze, der zweite liegt nach innen am linken Sternalrand. Radial- und Carotispuls entsprachen zwar dem ersten Spitzenstoss. Bei der Sektion fand sich ein Embolus in der Arteria pulmonalis. Litten ist der Ansicht, dass hier eine ungleichzeitige Kontraktion beider Ventrikel vorlag, und zwar derart, dass sich zuerst der linke Ventrikel ohne Beteiligung des rechten und dann der rechte Ventrikel ohne Beteiligung des linken kontrahierte. Für das Zustandekommen dieses Phänomens schloss sich Litten meiner schon früher gegebenen Deutung prinzipiell an. Der rechte Ventrikel konnte sich nach Littens Darlegung wegen des in der A. pulmonalis sitzenden Embolus nur ungenügend entleeren, er ist daher schneller wiedergefüllt und zu einer Kontraktion angeregt als der linke.

1) Roy, Edinburgh Medical Journ. 1878, Januar.
2) Bindley, Lancet. Juli 1881. p. 46.
3) Berliner klin. Wochenschr. 1882. S. 444.



Auch die von Unverricht[1]) mitgeteilte Beobachtung der abwechselnden Zusammenziehung beider Herzhälften — Systolia alternans — fällt in das Gebiet der ungleichzeitigen Kontraktion beider Ventrikel. Der Fall Unverrichts war kurz folgender: Bei einem 30jährigen Mann entwickelten sich im Anschluss an eine Kniegelenkschwellung Herzklopfen uud Kurzatmigkeit. Ein halbes Jahr nach der genannten Erkrankung fand sich Verbreiterung der Herzdämpfung nach rechts und nach links: systolisches Geräusch über der Spitze — akzentuierter zweiter Pulmonalton. 6 Monate nach dieser ersten Beobachtung wurden im Verlaufe der Herzerkrankung häufig Perioden von Allorhytmien gefunden, deren Bemerkenswertes darin lag, dass zwei Herzaktionen, denen nur ein Puls in der Radialis entsprach, kurz hintereinander auftraten; und zwar wurde bei dem ersten Herzstoss die Gegend der Herzspitze, bei dem zweiten Herzstoss die Gegend des Sternum mehr vorgetrieben. Die Zahl der Herzpulse betrug 76, die Zahl der fühlbaren Radialpulse 36. Dabei hörte man über der Spitze nur mit der ersten Herzkontraktion das systolische Geräusch, mit der zweiten Herzkontraktion einen Ton; der Aortenton war am lautesten mit jener ersteren, der Tricuspidalton am lautesten mit dieser. Unverricht schloss nun aus diesen Symptomen und aus dem Befund der von ihm mitgeteilten Kurven, dass eine abwechselnde Zusammenziehung der Ventrikel vorliege, weil in der ersten Herzphase die Symptome der Zusammenziehung des linken Ventrikels und in der zweiten Herzphase die Symptome der Zusammenziehung des rechten Ventrikels deutlich hervortraten und schlug für solche Zustände den Namen der Systolia alternans vor. Er erklärte ferner, dass Bigeminie, Hemisystolie und alternierende Systolie die Haupttypen einer kontinuierlichen Reihe von Bildern darstellen, zwischen denen alle möglichen Uebergangsstufen denkbar seien, und erkennt hierbei ausdrücklich das Bild der Hemisystolie an.

Die Unterschiede zwischen den genannten Zuständen sollen nach ihm im folgenden bestehen: Man muss von Bigeminie sprechen, so lange als an beiden Ventrikeln die erste Kontraktion die zweite überwiegt. Wenn am rechten Ventrikel die zweite der ersten vollkommen gleich ist, dann wird man die Erscheinung als Hemisystolie bezeichnen müssen; wenn aber am rechten Ventrikel bei gleichen Verhältnissen des linken die zweite Kontraktion überwiegt, dann gehört der betreffende Fall schon mehr oder weniger in das Gebiet der alternierenden Systolie hinein. Es würde also nach diesen Anschauungen gerade das Bild der Hemisystolie nach der einen Seite in das der Bigeminie, nach der anderen Seite in das der alternierenden Systolie in den meisten Fällen aufzulösen sein. Die Ursache der Systolia alternans sucht Unverricht in der durch pathologisch-mechanische Verhältnisse veränderten Innervation des Herzens.

1) Berliner klin. Wochenschr. 1890. No. 26.



Ich möchte hier mit einigen Worten noch einer Publikation des schwedischen Klinikers Henschen[1]) gedenken. H. beobachtete bei einem 42jährigen mit dekompensiertem Vitium (Mitralinsuffizienz plus Stenose) in seine Behandlung tretenden Arbeiter einen rhytmisch doppelt auftretenden Spitzenstoss mit einem Geräusch und drei Tönen, denen aber nur ein Radialpuls entsprach. Er spricht den Fall als Bigeminie an. Bei der Sektion fand sich eine enorme Dilatation des linken Vorhofes (er fasste 1080 ccm Wasser) sowie eine weniger erhebliche Dilatation des rechten. H. weist nun an der Hand dieses Falles darauf hin, dass anatomisch-physikalische Verhältnisse — die Geräumigkait der Vorhöfe im Verhältnis zu den Kammern — für das Zustandekommen der Arhytmien verantwortlich zu machen seien, und dass für letztere die günstigsten Bedingungen gegeben sind, wenn die Vorhöfe überdehnt und die Klappen der venösen Ostien stenosiert oder insuffizient sind. Nach seiner Erklärung ist es die Ueberfüllung der Vorhöfe, welche den Impuls zu einer von den Vorhöfen auf die Kammern übergehenden vorzeitigen Kontraktien gibt. Er steht also mit dieser Erklärung ganz auf dem Boden der Theorie der myogenen Herztätigkeit, einem Boden, den ich mit meiner Erklärung der ungleichzeitigen Kontraktion beider Ventrikel bereits im Jahre 1875 betreten hatte. Die geistvollen Darlegungen Henschens können mich in meiner Ansicht, dass bei eher eintretender Füllung des rechten Ventrikels es eher zu einer Kontraktion dieses Ventrikels als des linken Ventrikels kommt, nur bestärken.

Mackenzie[2]) möchte das Phänomen der Hemisystolie nur als eine Erscheinung des sterbenden Herzens angesehen wissen und bringt die Kurven aus der Agone zweier Fälle von Mitralvitium. Gleichwohl aber führt er in demselben Kapitel eine Beobachtung an, bei der aus den im stenokardischen Anfall bei Emphysem aufgenommenen Kurven sich ergibt, dass der linke Ventrikel mehrfach häufiger arbeitete, als der rechte.

Jellinek[3]) hat unlängst in Wien Sphygmogramme eines Falles von „Hemisystolia cordis" vorgelegt. Auch hier handelte es sich um einen Mitralfehler (Stenose plus Insuffizienz) und das Bemerkenswerte bestand darin, dass auf zwei Herzkontraktionen und zwei positive Venenpulse nur eine Pulswelle im Arteriensystem kam.

Neuerdings hat sich noch Mader[4]), der bisher das Vorkommen einer wahren Hemisystolie bezweifelte, auf Grund eines von ihm beobachteten Falles zu ihrer Annahme bekehrt. Es handelte sich um folgendes: Ein 35jähriger Mann, der seit mehreren Jahren an Herzbeschwerden litt, kam

1) Henschen, Mitteilungen aus der Medizinischen Klinik zu Upsala. I. Bd.
2) Mackenzie, Die Lehre vom Puls. Frankfurt 1904.
3) Jellinek, referiert Deutsche Med. Wochenschr. 1904. S. 1042.
4) Mader, Wiener med. Wochenschr. 1906. No. 50.

jetzt wegen eines leichten Gelenkrheumatismus zur Aufnahme. Der Puls war etwas unregelmässig, wenig kräftig, wenig beschleunigt; am Herzen fand sich Verbreiterung nach rechts und links, systolisches und diastolisches Geräusch an der Spitze, verstärkter zweiter Pulmonalton. Nach 6 kleinen Digitalisgaben ging der Radialpuls plötzlich auf die Hälfte herunter, während der Spitzenstoss seine frühere Frequenz beibehielt, so dass auf zwei Spitzenstösse nur ein Radialpuls kam. Bei jedem zweiten Spitzenstoss wurden über dem rechten Ventrikel und über der Pulmonalis deutliche Töne gehört. Die abgebildete Kurve zeigt auch nicht die leiseste Hebung im katakroten Schenkel. M. sah, da der zweite Spitzenstoss nur vom rechten Ventrikel herrühren konnte, in diesen Erscheinungen den Ausdruck einer wahren Hemisystolie.

Dass halbseitige Herzkontraktionen auch bei Tieren experimentell hervorgerufen werden können, ist den Physiologen seit langem bekannt. Schon Panum[1]) hatte bei seinen Studien über Embolie beobachtet, dass am sterbenden Tierherzen nach Injektion von Wachsmassen in die Coronararterien der rechte Ventrikel fortschlug, während der linke schon still stand. Auch von Bezold[2]) beobachtete nach Abklemmung der A. coronaria magna beim Kaninchen Fortschlagen des rechten Ventrikels bei Stillstand des linken Herzens.

Die Dissoziation der Herzfunktionen, d. h. der Stillstand der Ventrikel beim Fortschlagen der Vorhöfe ist besonders in den letzten Jahren experimentell bewiesen (Gaskell und v. Kries) und klinisch (His) belegt worden und ich möchte auch diese Untersuchungen als einen Schritt zum Beweise des Vorkommens der Hemisystolie ansehen.

Mit ganz besonderer Genugtuung aber möchte ich noch darauf hinweisen, dass Fr. Kraus in seinem am 29. 5. 07 in der Berliner Medizinischen Gesellschaft gehaltenen und mit grossem Beifall aufgenommenen Vortrage: „Das Elektro-Diagramm des gesunden und kranken Herzens“ unzweifelhaft das Vorkommen der ungleichzeitigen Kontraktionen bei der Ventrikel — Hemisystolie — beim Menschen erwiesen hat.

Nach den vorstehenden Auseinandersetzungen halte ich mich für voll berechtigt, besonders auf Grund des neuerdings beobachteten und hier mitgeteilten Falles meine bereits im Jahre 1875 gegebene Auffassung der Hemisystolie aufrecht zu erhalten, wobei ich besonders betonen möchte, dass ich das Auftreten dieser Erscheinung als im wesentlichen an das Vorkommen einer erheblichen Insuffizienz der Mitralklappe geknüpft ansehe.

1) Panum, Virchows Archiv. Bd. 25.
2) Bezold, Untersuchungen aus dem phys. Laboratorium zu Würzburg 1867.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel I.

Fig I: Abbildung des in Kaiserling'scher Flüssigkeit konservierten (etwas geschrumpften) Herzens von vorn. a l = linker Vorhof; a r = rechter Vorhof; v l = linker Ventrikel; v r = rechter Ventrikel.

Fig. II: Dorsoventrale Röntgenaufnahme des Herzens; a l, a l sind die äusseren Umgrenzungen des enorm dilatierten linken Vorhofs, so wie sie sich später bei der Sektion in situ darstellten.

Nachtrag.

Da die Abbildung des Herzens (Taf. I, Fig. I) die in situ gefundene Herzform und ihre Grösse nur unvollkommen wiedergibt, seien hier die entspr. Maasse noch einmal wiederholt: Breite des linken Vorhofes (dort, wo er rechts vom rechten Vorhof erschien) = 8 cm, Breite des rechten Vorhofes = 4 cm, Breite des rechten Ventrikels = 8 cm, Breite des linken Ventrikels = 6 cm, Gesamtbreite des Herzens = 26 cm, Kapazität des linken Vorhofes = 700 ccm Wasser.

II.

Ueber die Beugekontraktur im Kniegelenk bei Meningitis.

Von

Dr. **W. Kernig**,

Chefarzt des Obuchow Frauenhospitals in St. Petersburg.

Im Jahre 1884 veröffentlichte ich (1) im Wratsch und in der Berliner klinischen Wochenschrift eine Arbeit, in der ich Mitteilung machte von dem Vorkommen einer ganz speziellen Form von Beugekontraktur im Kniegelenk, die sich bei Meningitis, und wie ich schon damals hervorhob auch bei anderen Piaaffektionen (Hämorrhagie, Oedem) und ganz ausnahmsweise auch bei anderen Hirnerkrankungen findet, und die einen hohen diagnostischen Wert beanspruchen darf.[1]) In den folgenden Jahren richteten Ed. Bull (2), Henoch (3), A. Fries (4, 5), Blümm (6) ihre Aufmerksamkeit auf meine Mitteilung, aber trotz ihrer im allgemeinen zustimmenden Aeusserungen schien sie literarisch in Vergessenheit zu geraten. Erst 1898 nahm Arnold Nelter (7, 8, 9, 10, 11, 11a), gelegentlich einer Epidemie von Zerebrospinalmeningitis in Paris im Winter 1897/1898 die Sache wieder auf, betonte in einer Reihe von Arbeiten mit allem Nachdruck den praktischen Wert des in Rede stehenden Symptoms und gab damit Veranlassung zu dessen allgemeinem Bekanntwerden in der medizinischen Literatur. Ich selbst habe selbstverständlich seit dem Jahre 1884 immer und immer wieder nach dem Symptom gesucht, habe mich immer mehr von dessen Wert überzeugt und halte es nun für meine Pflicht mich des Näheren über dasselbe auszusprechen. — Meine Beobachtungen beziehen sich ausschliesslich auf Erwachsene und zwar Frauen; nur der Kontrolle wegen wurden 124 Männer untersucht. —

Vor allem sehe ich mich veranlasst, auf die einfache Beschreibung des Symptoms zurückzukommen. Einige Aeusserungen in der neueren

1) Schon vorher hatte ich im Jahre 1882 im Verein St. Petersburger Aerzte über meine Erfahrungen hinsichtlich dieses Symptomes gesprochen. Der Vortrag, den ich auf dem internationalen Kongress in Kopenhagen 1884 über denselben Gegenstand hielt, deckt sich im wesentlichen mit meiner gedruckten Arbeit vom selben Jahre.



Literatur zeigen mir, dass ganz irrtümliche Vorstellungen über dasselbe vorhanden sind. So findet sich an einer so autoritativen Stelle wie bei Eichhorst (12) die Mitteilung, dass das Kernigsche Symptom sich dadurch äussert, „dass, wenn man die Kranken sich aufrichten lässt, im Hüft- und Kniegelenk Beugebewegungen auftreten, mitunter auch in den Armen". Hier ist die Kontraktur nur als Bewegung gekennzeichnet worden, ferner ist das Hüftgelenk ganz fälschlich mitgenannt worden, es zeigt grade keine Beugekontraktur, und die wesentliche Bedingung für das Zustandekommen der Beugekontraktur im Kniegelenk, die rechtwinklige Haltung oder Lage des Oberschenkels zum Rumpf, fortgelassen worden. Dass das Hüftgelenk als solches gar nicht mit beteiligt ist, beweisen die Fälle, wo während der Rekonvaleszenz von einer Meningitis die Beugekontraktur im Knie noch exquisit konstatiert werden kann, zu einer Zeit, wo die Kranken bereits frei gehen können. Auch scheint Eichhorst an der zitierten Stelle der Meinung zu sein, als hätte ich das Symptom nur auf die epidemische Zerebrospinal-Meningitis gewissermassen als Unterschied von der tuberkulösen beschränken wollen.

Schwerer verständlich als diese rein irrtümliche Darstellung ist mir die kurze Mitteilung von Dr. Paul Wennagel (13) in dem jüngst erschienenen 1. und 2. Heft des Deutschen Archivs für klinische Medizin Band 87. Dr. Wennagel hat zwecks seiner Inauguraldissertation auf Anregung von Herrn Prof. v. Krehl über 300 Patienten der verschiedensten Art und aller Altersstufen auf das Symptom hin untersucht. Von diesen waren 9 Meningitis-Fälle, in denen es 6 mal vorhanden war und 3 mal fehlte. Unter den übrigen 291 Fällen hat nun Herr Dr. Wennagel ein „einwandfreies" Kernigsches Symptom 46 mal gefunden, also in rund 16 pCt. oder in einem Sechstel aller „wahllos" untersuchten Kranken. Er kommt daher zu dem in der Tat überraschenden Schluss, dass inbezug auf die Beugekontraktur im Knie „keiner Krankheit eine bevorzugte Stellung eingeräumt werden kann". Nachdem ich nun im Laufe der Jahre wohl tausende von Nicht-Meningitis-Kranken mit negativem Erfolge bis auf gewisse später zu besprechende sehr seltene Ausnahmen untersucht habe, ähnliches ja wohl von Seiten meiner Mitarbeiter im Hospital geschehen ist, und Netter, Lewin, Herrick, Shields grade diesem Punkte, dem Nichtvorkommen des Symptoms bei Nicht-Meningitischen ihre Aufmerksamkeit zugewandt haben, gestehe ich, dass mir das Resultat, zu dem Dr. Wennagel gekommen ist, zunächst unverständlich war. Ich konnte nur grosse Missverständnisse annehmen. Herr Dr. Wennagel spricht von einem Zurückfallen des Oberkörpers nach hinten, falls stärkere Gewalt angewandt wird bei dem Versuch das Bein zu strecken, in einer Verbindung, die es wahrscheinlich macht, dass er dieses Zurückfallen des Oberkörpers mit zum Kernigschen Symptom rechnet. Von diesem Zurückfallen nach hinten ist in meiner Arbeit überhaupt nicht die Rede. Auch gibt



Herr Dr. Wennagel an, dass, um ein schwach ausgeprägtes Kernigsches Symptom zu verstärken, man den zu Untersuchenden einen Stab mit den Armen quer an den Rücken anpressen lässt, oder ihn am Seitenrande eines Stuhles sich setzen und das eine Bein maximal nach hinten strecken lässt, während am andern das Symptom gesucht wird. Das sind also Versuche, die am Krankenbett — man denke an Meningitis und Typhus — nicht in Rede kommen. Um mir Aufklärung zu verschaffen, liess ich mir, während der Niederschrift dieser Arbeit, Herrn Dr. Wennagels Dissertation kommen. Wie sich weiter unten ergeben wird, sind in der Tat erhebliche Missverständnisse vorhanden.

Unerfindlich ist mir ferner ein Referat, das ich in der Deutschen medizinischen Wochenschrift 1905 gefunden habe über Wilson (15): Negativer Wert des Kernigschen Zeichens. Es lautet. „Das Kernigsche Zeichen wurde als vorhanden betrachtet, wenn das am Hacken ohne Kraftanstrengung emporgehobene Bein bei rechtwinkliger Stellung des Oberschenkels zum Rumpf einen Flexionswinkel von 110—120° im Knie zeigte. Es fand sich in 26,8 pCt. der nicht meningitisverdächtigen Patienten, und zwar bei 73 Erwachsenen 29 mal, bei 47 Kindern unter 10 Jahren 3 mal“. Ich weiss nicht, wo hier das Missverständnis liegt, sollte es sich hinter dem Ausdruck „ohne Kraftanstrengung“ verbergen?

Endlich finde ich in den soeben erschienenen Arbeiten über die übertragbare Genickstarre in Preussen im Jahre 1905, in den Mitteilungen von Dr. Rieger (14) eine kurze Bemerkung, die einfach lautet: „Das Kernigsche Zeichen beobachtet man auch bei gesunden Menschen, es erschien mir daher nicht massgebend“. Hier wird der diagnostische Wert des Zeichens ganz kurzer Hand bei Seite geschoben, und doch hat es uns und andern in ungezählten Fällen als sicherer Wegweiser gedient.

Alle diese Aeusserungen in der neueren Literatur zwingen mich an dieser Stelle noch einmal auf die auch schon von Andern so oft gegebene Beschreibung des Symptoms zurückzukommen. Es besteht darin, dass, während an dem liegenden Kranken keine Kontraktur an den Beinen vorhanden ist, an dem sitzenden oder aufgesetzten Kranken die Beine im Knie nicht mehr gestreckt werden können; oder wie ich mich 1884 allgemeiner ausgedrückt habe, darin, dass die in Rede stehende Kontraktur in den Kniegelenken dann eintritt, wenn bei Meningitis-Kranken die Oberschenkel in einem gewissen Grade von Beugung (etwa in einem rechten Winkel) zum Rumpf sich befinden. Ich kann mich heute, nach 22 Jahren nur darin präziser ausdrücken, dass der Winkel zwischen Oberschenkel und Rumpf für das Augenmass 90° betragen soll, vielleicht bei Anstellung 100° des Versuchs betragen darf, nie aber den rechten Winkel überschreiten, nie zu einem spitzen, unter 90°, werden soll. Wo das Phänomen sehr hochgradig ausgesprochen ist, bildet der Oberschenkel mit dem Unterschenkel einen rechten Winkel;

zumeist liegt dieser Winkel zwischen 90° und 135°, oder vielleicht 150°, während die schwachen Grade der Kontraktur zwischen 150° und 180° liegen. Die Kontraktur ist in vielen Fällen schmerzlos, d. h. der Versuch an dem sitzenden Kranken das Bein zu strecken, mit Schonung durchgeführt, führt trotz Eintretens der Kontraktur zu keinen Schmerzäusserungen seitens des Kranken; zuweilen ist dieses aber doch der Fall, und zwar wie es mir und anderen Kollegen an unserem Hospital geschienen hat, vorzugsweise bei tuberkulöser Meningitis und gerade dann, wenn das Phänomen überhaupt nur schwach angedeutet war. Es ist dieses insofern verständlich, als, wo das Phänomen hochgradig vorhanden ist, man unwillkürlich keine stärkeren Versuche macht, das Bein zu strecken, während, wo das Symptom nur schwach ausgesprochen ist, man die Streckversuche forciert und damit Schmerzen hervorruft. Es scheint somit die Flexionskontraktur selbst überhaupt schmerzlos zu sein, erst der Versuch, sie zu überwinden, macht Schmerzen. In einzelnen Fällen ist dieses ganz deutlich zu demonstrieren. — In ganz vereinzelten Fällen ist das Phänomen so hochgradig ausgesprochen, dass es auch bei nicht zum Rumpf gebeugtem Oberschenkel zutage tritt; hier können die Kranken mit gestrecktem Oberschenkel nicht auf dem Rücken, wohl aber auf der Seite liegen. Auch Göppert (24) erwähnt p. 338 einen solchen Fall; es ist dort unter 180° offenbar der Winkel zwischen Rumpf und Oberschenkel gemeint.

Angestellt wird der Versuch, die Beugekontraktur zu finden, entweder durch Aufsetzen des Kranken, oder in der Rücken- oder Seitenlage unter entsprechender Lagerung der Oberschenkel. — Falls der Zustand des Kranken es irgend erlaubt, soll man immer den Versuch machen, den Kranken auf den Bettrand mit heraushängenden Beinen zu setzen; man übersieht hierbei am besten das richtige Verhältnis zwischen Oberschenkel und Rumpf, ob beide zu einander im rechten Winkel stehen. Ist die Nackenkontraktur und die Streckung der Wirbelsäule bei den Kranken in irgend höherem Grade vorhanden, so gelingt es nicht ohne weiteres, den Meningitis-Kranken aufrecht sitzend zu erhalten, er hat bekanntlich die Neigung sich immer wieder nach hinten zurückzulegen, sein Oberkörper muss daher von der anderen Bettseite aus in der aufrechten Haltung durch eine zweite Person fixiert werden. Damit stellt sich sozusagen von selbst der rechte Winkel zwischen Oberschenkel und Rumpf ein, und nun versucht man, unter Fixation des Oberschenkels in der richtigen Lage mit der einen Hand, den Unterschenkel gegen den Oberschenkel mit der andern Hand zu strecken. Man überzeugt sich so leicht von dem Vorhandensein oder Fehlen der Kontraktur und in welchem Grade sie vorhanden ist, man sieht aber auch, dass in dem Grade, wie mit der Fixation des Oberkörpers nachgelassen wird, wie der Kranke nach hinten zurücksinkt und der Winkel zwischen Rumpf und Oberschenkel zu einem stumpfen wird, die Kontraktur schwindet,



um schliesslich in der vollen Rückenlage bei gestrecktem oder nur etwas gebeugtem Oberschenkel vollständig zu fehlen. Ich führe den Versuch, den Unterschenkel gegen den Oberschenkel zu strecken, schonend und langsam aus, verschmähe es aber nicht, in zweifelhaften Fällen gegen Ende ziemlich viel Kraft anzuwenden, selbst einen Druck von oben auf das Knie auszuüben, das Knie „durchzudrücken". Ist die Kontraktur wirklich vorhanden, so fühlt die geübte Hand alsbald, dass da jede Kraftanstrengung unnütz ist, und dass höchstens grobe Gewalt die Kontraktur überwinden könnte. Zuweilen hilft in zweifelhaften Fällen auch Zureden. Die Kranken gleichen dann den letzten Rest von Beugung im Knie ohne weiteres von selbst aus.

Bei dieser Schilderung des Versuches muss ich gleich auf zwei Fehlerquellen aufmerksam machen. Die eine Fehlerquelle ist die, dass die Fixation des Oberkörpers in der aufrechten Haltung im Moment des Versuchs unmerklich unter der steten Neigung des Kranken, sich nach hinten überzulegen, nachlässt, dass der Winkel zwischen Rumpf und Oberschenkel zu einem stumpfen wird, und dass somit gerade im entscheidenden Augenblick die Kontraktur nicht zustande kommt. Korrigiert man die Haltung des Oberkörpers — oder entsprechend die Lage des Oberschenkels — so überzeugt man sich gleich darauf, dass die Kontraktur vorhanden ist. Ich bin ganz überzeugt davon, dass in vielen Fällen, wo die Kontraktur als „fehlend" angegeben wird, der Fehler in diesem eben dargelegten Umstande liegt. Die andere Fehlerquelle betrifft den entgegengesetzten Fall. Der Kranke ist aufgesetzt, aber die Beugung des Oberschenkels gegen den Rumpf wird so weit geführt, dass der Winkel zwischen Oberschenkel und Rumpf zu einem (schwach) spitzen wird, und dass nun die ganz physiologische, von jeher auch mir, wie wohl jedem andern, wohlbekannte Unmöglichkeit eintritt, den Unterschenkel zu strecken. Diese Fehlerquelle spielt ihre Rolle offenbar bei den Angaben, dass das in Rede stehende Symptom auch bei anderen Krankheiten (Typhus) und namentlich auch bei Gesunden gefunden wird. Sie kommt am Krankenbett des Meningitischen kaum in Betracht für jeden, der es weiss, wie schwer es zuweilen ist, an dem aufgesetzten, immer wieder sich zurücklegenden Kranken den Oberschenkel auch nur für einige Augenblicke so weit zu heben, zu flektieren, dass er einen rechten Winkel mit dem Rumpf bildet.

Welche Rolle das Einhalten des rechten Winkels zwischen Rumpf und Oberschenkel für das Eintreten der von mir urgierten Kontraktur spielt, zeigt am besten das Verhalten des Symptoms in jenen Fällen, in denen es noch weit in die Rekonvaleszenz hinein konstatiert wird. Das Aufsetzen des sich seiner selbst bewussten Kranken und das Einhalten des rechten Winkels zwischen Rumpf und Oberschenkel geht ganz leicht vor sich, ebenso leicht lässt sich die Kniekontraktur konstatieren. Lässt man nun den Kranken aufstehen, gleicht man den rechten Winkel

zwischen Rumpf und Oberschenkel aus, so schwindet die Kontraktur, und der Kranke ist nicht nur imstande zu stehen, sondern auch frei zu gehen. Es ist dieser kleine Versuch so frappant, dass er wohl auf jeden, der dieses Symptom als bei beliebig anderen Kranken und gar bei Gesunden vorkommend ansieht, überzeugend wirken muss. — Freilich ebenso überzeugend ist es, an Rekonvaleszenten das allmähliche Verschwinden des Symptômes im Laufe von Tagen und selbst Wochen zu beobachten.

Es liegt auf der Hand, dass der Versuch, durch Aufsetzen des Kranken die Beugekontraktur im Knie wachzurufen, noch in anderer Weise angestellt werden kann; man braucht den Kranken nur im Bett aufzurichten, ohne die Beine über den Rand hinaushängen zu lassen, sofort tritt in den bis dahin gestreckten Beinen die Kniekontraktur ein, es gelingt nicht, bei aufrechter Haltung des Kranken die Beine im Bett zu strecken, selbst nicht, wenn man durch Druck von oben versucht die Kniee „durchzudrücken". Bekanntlich empfindet schon der Gesunde eine leichte Unbequemlichkeit, mit gestreckten Beinen im Bett aufrecht zu sitzen; auf Aufforderung oder unter Druck von oben auf die Kniee ist er aber wohl dazu imstande. Anders der Meningitiskranke. Sobald sich durch Aufrichten des Oberkörpers der Winkel zwischen Rumpf und Oberschenkel einem rechten nähert, tritt die Kontraktur ein, und es wird eben unmöglich, den Kranken mit im Knie gestreckten Beinen im Bett aufrecht zu erhalten, oder wie Paul Sainton und R. Voisin (25) sich ausdrücken: verhindert man an dem liegenden Meningitiskranken durch Druck auf die Kniee, dass eine Beugung in ihnen eintritt, so ist es unmöglich, den Kranken aufzusetzen. Für gewöhnlich benutze ich diese Methode bei Erwachsenen nach der Kontraktur zu suchen nicht, weil sie wenig übersichtlich ist, und weil zu leicht beim Aufsetzen im Bett der rechte Winkel zwischen Rumpf und Oberschenkel überschritten und zu einem spitzen wird. Ist die Kontraktur aber grob vorhanden, so ist sie auch auf diese Weise ganz leicht zu konstatieren. Netter hat diese Methode wohl vorzugsweise für Kinder eingeführt und bildet sie in seiner zweiten und fünften unten angeführten Arbeit ab. Dasselbe tut Dieulafoy (50).

An dem liegenden Kranken lässt sich nun aber auch die Flexionskontraktur in sehr bequemer Weise demonstrieren. Man belässt den Kranken in der Rückenlage und hebt nun das gestreckte Bein, indem man es am Unterschenkel oder Hacken anfasst und es aufrecht in einen rechten Winkel zum Rumpfe zu bringen sucht. Während man sich dem rechten Winsel nähert, tritt die Kontraktur ein. Da, wo die Kontraktur deutlich und scharf ausgesprochen ist, ist dieser kaum einige Sekunden in Anspruch nehmende Versuch ganz genügend. Er demonstriert wohl am einfachsten das Vorhandensein der Kontraktur, sobald der Oberschenkel gegen den Rumpf gebeugt ist, und das Fehlen derselben bei

gestrecktem Hüftgelenk. Wo ich geringere Grade von Kontraktur suchen und überhaupt möglichst schonend verfahren will, bringe ich erst bei flektiertem Knie den Oberschenkel in einen rechten Winkel zum Rumpf und lasse ihn von einer zweiten Person in dieser Stellung, also möglichst senkrecht vom Rumpf, fixieren, doch jedenfalls nicht so, dass er einen spitzen Winkel bildet, und beginne nun langsam und schonend den Unterschenkel gegen den Oberschenkel zu strecken, gegen Ende unter einem gewissen Kraftaufwand. — Ist bei beiden Prozeduren die vollständige Streckung im Knie vorhanden, auch ehe der rechte Winkel zwischen Rumpf und Oberschenkel vollkommen erreicht ist, also wo dieser Winkel etwa 100 ° beträgt, — so betrachte ich das Symptom als abwesend. Beide Prozeduren lassen sich selbstverständlich auch in der Seitenlage des Patienten, die ja von Meningitischen so oft bevorzugt wird, vornehmen. — Die Untersuchung in der Rückenlage ist direkt dort indiziert, wo schon ein erheblicher Schwächezustand des Patienten vorhanden ist, und das Aufsetzen des Kranken sich von selbst verbietet. Die Methode, die Kontraktur in der Rückenlage hervorzurufen durch Heben des Beines, ist auch von Osler (16) geübt und abgebildet worden.

Beide Methoden, die Untersuchung durch Aufsetzen des Kranken am Bettrande mit herabhängenden Beinen und die eben geschilderte Untersuchung im Liegen, kontrollieren sich natürlich gegenseitig. Wesentliche Unterschiede in dem Resultat der Untersuchung meinen wir im allgemeinen nicht wahrgenommen zu haben, zuweilen schien das Symptom im Liegen angestellt deutlicher zu sein als im Sitzen. Als sicherste Methode betrachte ich immerhin die Untersuchung im Sitzen auf dem Bettrande mit herabhängenden Beinen.

Ich muss hier, wie in meiner ersten Arbeit, daran erinnern, dass in der grossen Mehrzahl der Meningitiskranken, so lange sie liegen, ausser der Nacken- und Rückenstarre keinerlei ohne weiteres zu konstatierende Kontrakturen sich finden; Arme und Beine lassen sich frei strecken und beugen. Um so auffallender ist dann das Eintreten der Flexionskontraktur bei den obigen Prozeduren. Der Unterschied zwischen Null und Etwas, zwischen gänzlichem Fehlen im Liegen und dem Vorhandensein einer Kontraktur nach dem Aufsetzen oder nach Heben des Beines ist augenfällig. — Weshalb früher die Flexionskontraktur nicht bemerkt worden ist, dafür habe ich 1884 eine auch jetzt ganz plausible Erklärung gegeben. Man streckt nämlich, wenn man nicht absichtlich darauf achtet, bei dem Suchen nach Kontrakturen an dem liegenden Kranken gewöhnlich die Oberschenkel in Beziehung auf den Rumpf und bringt eben damit die in Rede stehende Form von Kontraktur zum Verschwinden.

Dass in vereinzelten Fällen beim Aufsetzen der Kranken auch in den Ellenbogen Beugekontrakturen eintreten, habe ich schon in meiner

Arbeit von 1884 erwähnt, und wird das von anderen Autoren bestätigt, doch muss ich gestehen, dass ich unter dem Drange der Geschäfte lange nicht in jedem von mir selbst gesehenen Falle danach gesucht habe. — Dagegen habe ich seit Jahren immer wieder bei Meningitis nach den Patellarreflexen gefahndet, habe aber keinerlei Beziehung derselben zu der Flexionskontraktur wahrnehmen können; sie waren vorhanden, selbst erhöht vorhanden, waren abgeschwächt und fehlten, ganz unabhängig davon wie sich die Flexionskontraktur verhielt. Der Meinung, dass mit Auftreten des Kernigschen Symptoms die Patellarreflexe gewöhnlich verschwinden, die sich bei Paul Sainton und R. Voisin findet, kann ich nicht beitreten. — Der Intensität nach entspricht die Flexionskontraktur nicht immer der Schwere der übrigen Symptome. Es gibt leichte Fälle mit sehr ausgesprochener Flexionskontraktur und schwere Fälle mit schwacher.

Ich komme nun zu der Frage, wie oft die Flexionskontraktur überhaupt bei Meningitis gefunden wird, wie oft bei den verschiedenen klinischen Formen derselben, eine Frage, die selbstverständlich alle Autoren, die sich mit der Sache näher befassten, beschäftigt hat.

Ich habe in meiner Arbeit 1884 über 15 Fälle von Meningitis berichtet, bei denen allen ich das Symptom gefunden hatte, davon waren 13 Fälle von epidemischer Zerebrospinalmeningitis, 1 Fall von tuberkulöser Meningitis, 1 Fall von eitriger Zerebrospinalmeningitis bei chronischer Nephritis. Der nächste, der grössere Zahlen angab, war Friis. Aus seinen beiden Arbeiten geht hervor, dass er unter im ganzen 86 Fällen von epidemischer Zerebrospinalmeningitis, die daraufhin untersucht wurden, das Symptom in 74 Fällen, also in 86,1 pCt. der Fälle gefunden hat. Unter den 60 Fällen seiner ersten Arbeit fand Friis das Symptom 53 Mal. Von den 7 Fällen, die hier nicht gerechnet werden, waren aber 4 zweifelhafte (Roglet S. 36), nur in 3 Fällen fehlte das Symptom zweifellos.

Dann folgt Blümm, der es unter 9 Fällen von epidemischer Zerebrospinalmeningitis 7 Mal = 77,7 pCt. fand. Netter, der sich eingehend mit dem Symptom beschäftigt hat, gab in seiner ersten Arbeit (1898) an, unter 25 Fällen von Meningitis (12 zerebrospinale, 8 tuberkulöse, 3 Fälle von Meningite mixte, 2 Fälle nicht ganz sicher kategorisiert) 23 Mal das Symptom gefunden zu haben = 92 pCt.

In seiner dritten Arbeit (1900) gibt Netter folgende Zahlen:

Primäre zerebrospinale Meningitis	30 Fälle,	28 Mal d. Zeichen vorhanden	= 93,3 pCt.
Tuberkulöse Meningitis	40 „	29 „ „ „ „	= 72,5 „
Sekundäre zerebrospinale Meningitis	9 „	9 „ „ „ „	= 100,0 „
im ganzen	in 79 Fällen	66[1]) Mal d. Zeichen vorhanden	= 83,5 pCt.

An derselben Stelle gibt Netter an, dass Herrick die Flexionskontraktur unter 19 Fällen[2]) von Meningitis 17 Mal gefunden hat, also in 89,4 pCt., und dass —

1) Bei Netter findet sich an der entsprechenden Stelle ein Druckfehler (60 statt 66), der sich aber ganz leicht entdecken lässt, wenn man seine einzelnen Zahlen addiert und das von ihm angegebene Prozentverhältnis von 83,5 berücksichtigt.

2) Darunter waren 12 Fälle von Zerebrospinalmeningitis, wo das Zeichen 1 Mal fehlte und 7 Falle von tuberkulöser Meningitis (Roglet S. 37). — Siehe auch das Referat über Herrick im Wratsch 1899 S. 1302.



bei welchen Kategorien von Meningitis ist nicht gesagt — Osler, Griffith, Wilson (Philadelphia), Bradwell und Rabbold (Saint Louis) die genannte Kontraktur nie fehlen sahen. Bei Osler handelt es sich wohl nur um epidemische Zerebrospinalmeningitis.

Cipollino und Maragliano (19) fanden das Zeichen 5 Mal unter 7 Fällen, in 71,4 pCt.; von den 7 Fällen waren, wie Roglet S. 37 angibt, 3 zerebrospinale, in denen es jedesmal vorhanden war; unter 4 Fällen von tuberkulöser Meningitis fehlte es 2 Mal.

Roglet (17) addiert alle bis zum Erscheinen seiner Arbeit (1900) ihm bekannten Meningitisfälle (Kernig, Bull, Henoch, Friis, Blümm, Netter, Cipollino et Maragliano) und fügt selbst 25 Fälle hinzu. Er erhält 218 Fälle von Meningitis, unter denen 186 Mal das Kernigsche Zeichen gefunden wurde, also in 85,3 pCt. Davon waren 179 Fälle von Zerebrospinalmeningitis verschiedener Herkunft mit 160 Mal vorhandener Flexionskontraktur, also 89,3 pCt. und 39 Fälle von tuberkulöser Meningitis mit 26 Mal Flexionskontraktur, also 66,6 pCt.

P. Galle (20) fand das Symptom 9 Mal unter 10 Fällen von Meningitis, also 90 pCt., und Smith (21) fand es unter 36 Fällen von Zerebrospinalmeningitis ausnahmslos, also in 100 pCt.

A. M. Lewin (22) aus Bjelostok, der im Russkij Wratsch 1904 eine in klinischer Beziehung ausgezeichnete Arbeit über die Flexionskontraktur veröffentlicht hat, konstatierte unter seinen 29 Fällen von Meningitis das Zeichen 21 Mal, also in überhaupt 72,4 pCt. Wenn ich seinen Fall von Meningitis nach Influenza zu seinen Fällen von primärer Zerebrospinalmeningitis rechne, so hat Lewin das Symptom gefunden in seinen sämtlichen 18 Fällen von Zerebrospinalmeningitis = 100 pCt., in 6 Fällen von tuberkulöser Meningitis 3 Mal = 50 pCt., und keinmal in 5 Fällen von sekundärer Meningitis. Lewins Fälle von Zerebrospinalmeningitis standen im Alter von 2 bis 23 Jahren, die Fälle von tuberkulöser Meningitis betrafen Kinder im Alter bis zu 4 Jahren. Lewins 5 Fälle von sekundärer Meningitis verteilen sich auf 3 Fälle nach Otitis, 1 Fall, der vor dem Tode bei Typhus abdomin. eintrat, und 1 Fall bei einem zweijährigen Kranken mit Skarlatina, Nephritis, Pneumonie und eitriger Otitis media. — Endlich habe ich hier noch über Zelenski (23) aus der Kinderklinik von Prof. Jacubowski in Krakau zu berichten. Bei Brustkindern wird das Symptom gar nicht beobachtet, bei Kindern bis zu 2—3 Jahren wird es fast gar nicht beobachtet, bei Kindern nach 3 Jahren ist es häufig vorhanden, und zwar fand es sich bei tuberkulöser Meningitis an 34 Kindern über 3 Jahre in 20 Fällen, also in 59 pCt. Im ersten Stadium der tuberkulösen Meningitis war es selten, im zweiten häufig vorhanden, im dritten verlor es sich. Bei epidemischer Zerebrospinalmeningitis ebenfalls an Kindern über 3 Jahren fand es sich 19 Mal in 25 Fällen, also in 76 pCt.

Ganz neuerdings, jetzt in diesem Jahre (1906) sind nun noch die ausführlichen Angaben dazu gekommen, die Göppert (24) in seiner schönen Arbeit über die epidemische Zerebrospinalmeningitis vom Jahre 1905 in Schlesien gemacht hat. Er findet Kernigs Symptom bei Kindern unter 3 Jahren aus allen Stadien der Krankheit zusammen unter 48 Fällen 25 Mal, also in 47,9 pCt., bei Kindern über 3 Jahre unter 107 Fällen 76 Mal, also in 71,0 pCt.

Ich komme nun zu meinem eigenen Material, das umfangreich genug ist. Ich habe im Laufe der letzten Jahre aus dem von mir geleiteten Hospital für die letzten 20 Jahre sämtliche Krankenbögen gesammelt, die unter der Bezeichnung Meningitis vorhanden und auffindbar waren, habe hiervon Bögen die aus äusseren Gründen nicht zu verwerten waren, und selbstverständlich diejenigen, in denen nach der Flexions-



kontraktur überhaupt nicht gesucht worden war, ausgeschlossen[1]) und habe nun im ganzen 208 Fälle ven akuter Meningitis vor mir, in denen, um es gleich zu sagen, 181 Mal oder in 87,0 pCt. die Flexionskontraktur im Knie gefunden worden ist. — Selbstverständlich ist es, dass lange nicht in allen Fällen das in Rede stehende Symptom täglich verfolgt worden ist, wenigstens nicht täglich eine Notiz darüber gemacht worden ist, sondern, dass ich mich damit begnügen musste, zu sehen, dass es 1 oder 2 Mal im Verlaufe der Krankengeschichte notiert worden ist. Meine folgenden Angaben über die Häufigkeit des Vorkommens des Symptoms sind eben nur unter dieser Bedingung zu verstehen, dass in manchen Fällen das Symptom überhaupt nur irgend einmal im Verlauf der Krankheit konstatiert worden ist. Dagegen habe ich, ebenso wie Göppert (S. 358 Anmerkung) alle die Fälle, in denen es nur als schwach vorhanden oder als angedeutet bezeichnet ist, mitgerechnet. Ebenso in welchen es nur einseitig vorhanden war. Die Berechtigung, auch die nur als schwach vorhanden oder als angedeutet bezeichneten Fälle mitzurechnen, ergibt sich daraus, dass diese ganz schwachen Grade oft genug an einem und demselben Fall, wo vorher oder nachher das Symptom scharf vorhanden war, gefunden worden waren. — In vielen Krankengeschichten habe ich übrigens das in Rede stehende Symptom ganz ausführlich von Anfang bis zu Ende verfolgt gefunden.

Ausser in den obigen 208 Fällen habe ich noch in andern Fällen, die nach der Sektion oder aus andern Gründen nicht als akute Meningitis zu rubrizieren waren, das Symptom notiert gefunden; von ihnen wird später die Rede sein. Mein Material bezieht sich ausdrücklich auf Frauen, wie das für mich ja selbstverständlich ist, und zwar im Alter von 8 bis zu 83 Jahren, jüngere Kinder sind also ausgeschlossen. Neuerdings habe ich noch im Obuchow-Männer-Hospital an 102 Männern das Vorkommen des Symptoms überhaupt nachgeprüft, ebenso an 22 Männern in meiner Privatambulanz, worüber weiter unten berichtet werden wird. Was die Zuverlässigkeit meines Materials anbetrifft, so spricht wohl am besten dafür, dass unter den 208 Fällen sich 158 Todte befinden, von denen nicht weniger als 148 seziert worden sind; die Diagnose unterliegt also keinem Zweifel.

Ich habe das Material in die drei grossen Kategorien der primären akuten Zerebrospinalmeningitis, der tuberkulösen und der sekundären

1) Unter den ausgeschlossenen Krankenbögen fanden sich 36 der Sektion nach zweifellose Meningiten (6 zerebrospinale, 15 tuberkulöse, 15 sekundäre). Es ist möglich, dass unter diesen Bögen sich einzelne befinden, in denen eben deshalb keine Notiz über die Flexionskontraktur gemacht wurde, weil sie wohl gesucht, aber nicht gefunden wurde; man hielt es nicht der Mühe wert, über das negative Resultat eine Bemerkung zu machen. Irgend einen wesentlichen Einfluss auf die weiter unten angegebenen Prozentverhältnisse wird dieser Umstand nicht gehabt haben, aber immerhin sind in Erwägung desselben, die von mir hier anzugebenden Prozentzahlen als maximale für mein Material zu betrachten.



Meningitis eingeteilt, wobei ich unter die erste Kategorie alle die Fälle gerechnet habe, die als Meningitis cerebrospinalis epidemica und sporadica bezeichnet werden. In diese Kategorie habe ich auch die in unmittelbarem Zusammenhang mit Influenza stehenden (20) Fälle gerechnet. Im Einzelnen sind oft, wie ich mich im Laufe der Jahre überzeugt habe, die Fälle von „sporadischer“ Zerebrospinal-Meningitis von den mit und bei Influenza vorkommenden Fällen garnicht auseinanderzuhalten. Die zweite Kategorie, die tuberkulöse Meningitis, ist, wenn das Sektionsresultat vorliegt, so scharf umgrenzt, dass sie für den in dieser Arbeit vorliegenden Zweck nicht weiter begründet zu werden braucht. In die 3. Kategorie habe ich alle die Fälle gerechnet, die im grob klinischen Sinne als sekundäre zu bezeichnen sind, also die Fälle von Meningitis nach kroupöser Pneumonie (25 Fälle), nach Otitis (8 Fälle), nach Trauma, nach Empyema sinus frontalis, nach Abscessus cerebri (4 Fälle) etc.

Um das mir vorliegende Material etwas näher zu charakterisieren, erlaube ich mir einige kleine Tabellen zu geben:

	Zahl der Fälle	Genesen	Gestorb.	% d. Sterbl.	seziert	nicht seziert
Meningitis cerebrospin.	82	48	34	41,4	33	1
Meningitis tubercul.	80	1*)	79	100,0	73	6
Meningitis secundaria.	46	1	45	97,8	42	3
	208	50	158	75,9	148	10

Es standen im Alter von Jahren:

	5—10	—15	—20	—25	—30	—35	—40	—45	—50	—55	—60	—65	—70	—75	—80	—85	unbekannt	Summa
Meningitis cerebrospinalis . .	—	8	10	6	10	7	13	9	5	3	5	2	2	—	1	—	1	82
Meningitis tuberculosa	1	13	13	15	10	8	7	4	1	2	1	1	1	1	—	1	1	80
Meningitis secundaria	—	1	2	2	2	6	5	4	6	7	2	3	2	1	1	—	2	46

Will man die mit Influenza verbundenen Fälle meiner ersten Kategorie noch ausscheiden, so weit das klinisch möglich ist, so zerfällt diese Kategorie in zwei Unterabteilungen:

	Zahl der Fälle	Genesen	Gestorb.	% d. Sterbl.	seziert	nicht seziert
Meningitis cerebrospinalis epidemica et sporadica . . .	62	38	24	38,7	23	1
Meningitis bei Influenza	20	10	10	50,0	10	—
	82	48	34	41,4	33	1

1) 1 Fall ungeheilt entlassen auf Verlangen der Verwandten.



Und dem Alter nach verteilen sich die Fälle dieser beiden Unterabteilungen folgendermassen:

	10—15	—20	—25	—30	—35	—40	—45	—50	—55	—60	—65	—70	—75	—80	unbekannt	Summa
Meningitis cerebrospinalis epidemica et sporadica	8	7	5	7	5	10	6	5	1	3	2	2	—	—	1	62
Meningitis bei Influenza	—	3	1	3	2	3	3	—	2	2	—	—	—	1	—	20
	8	10	6	10	7	13	9	5	3	5	2	2	—	1	1	

Es fand sich nun die Flexionskontraktur:

in 82 Fällen von Meningitis cerebrospinalis 77 mal, also in 93,9 pCt. der Fälle
„ 80 „ „ „ tuberculosa 73 „ „ „ 91,2 „ „ „
„ 46 „ „ „ secundaria 31 „ „ „ 67,4 „ „ „

Sa. in 208 Fälllen von akuter Meningitis 181 mal, also in 87 pCt. der Fälle.

Trennt man in der ersten Kategorie die Fälle noch weiter je nach dem Zusammenhang mit Influenza, so fand sich die Flexionskontraktur

in 62 Fällen von Meningitis cerebrospinalis epidemica et sporadica 59 mal, also in 95 pCt.
in 20 Fällen bei Influenza 18 mal, also in 90 pCt.

Dieses Resultat meiner Nachforschungen in den Krankenbögen unseres Hospitals stimmt nun im Grossen und Ganzen mit den Angaben der übrigen Autoren. Wie aus den oben angeführten Angaben hervorgeht, fand für alle Formen von akuter Meningitis zusammen:

Kernig 1884	100,0 pCt.	(15 Fälle)
Netter[1])	83,5 „	(79 Fälle)
Herrick	89,4 „	(19 Fälle)
Cippolino u. Maragliano	71,4 „	(7 Fälle)
Roglet	85,3 „	(218 Fälle, darin die Fälle v. Netter, Friis, Blümm etc)
P. Galli	90,0 „	(10 Fälle)
A. M. Lewin (Bjelostok)	72,4 „	(29 Fälle bei Kindern und jüngeren Erwachsenen bis 23 Jahren)
Zelenski	66,1 „	(59 Fälle bei Kindern)
Wennagel	66,6 „	(9 Fälle)
Osler	100,0 „	nach Netter, die Fälle sind nicht spezifiziert angegeben; bei Osler nur Meningitis cerebrospinalis epid.
Griffith	100,0 „	
Wilson (Philadelphia)	100,0 „	
Bradwell u. Rabbold (St. Louis)	100,0 „	
Reinhardt (26)	100,0 „	(26 Fälle)
Kernig	87,0 „	(208 Fälle)

Man kann also wohl sagen, dass in 85 bis 90 pCt. aller Fälle von Meningitis bei Erwachsenen das in Rede stehende Symptom gefunden wird.

Für jede der drei grossen klinischen Kategorien von Meningitis lassen sich aus den obigen Angaben noch folgende Ziffern zusammenstellen:

1) Dritte Arbeit.



Die Flexionskontraktur wurde gefunden bei Meningitis cerebrospinalis epidemica und sporadica mit Einschluss von Meningitis bei Influenza von:

Kernig (1884)	100,0 pCt.	(13 Fälle)
Henoch	75,0 „	(4 Fälle an Kindern)
Friis	86,1 „	(86 Fälle von epidemischer Zerebrospinal-Meningitis im engeren Sinne)
Blümm	77,7 „	(9 Fälle von epidem. Zerebrosp.-Meningitis)
Netter	93,3 „	(30 Fälle)
Herrick	91,5 „	(12 Fälle)
Cippolino u. Maragliano	100,0 „	(3 Fälle)
Osler	100,0 „	
Roglet	89,3 „	(179 Fälle)
Smith	100,0 „	(36 Fälle von epidemischer Meningitis im engeren Sinne)
A. M. Lewin (Bjelostok)	100,0 „	(18 Fälle)
Zelenski	76,0 „	(25 Fälle von epidemischer Zerebrospinalmeningitis bei Kindern.)
Göppert	47,9 „	(48 Fälle an Kindern unter 3 Jahre M. cerebrospin. epidem. im engeren Sinne)
Göppert	71,0 „	(107 Fälle an Kindern über 3 Jahre und an wenigen Erwachsenen, M. cerebrosp. epidemica im engeren Sinne)
Kröber (46)	100,0 „	(7 Fälle, Kinder von 7 Monaten bis 12 Jahren)
Dieudonné, Wöscher u. Würdinger (46)	83,3 „	(6 Fälle, Erwachsene)
Kernig (1906)	93,9 „	(82 Fälle, Erwachsene)
bei Meningitis tuberculosa:		
Netter	72,5 pCt.	(40 Fälle)
Herrick	85,7 „	(7 Fälle)
Cippolino u. Maragliano	50,0 „	(4 Fälle)
Roglet	66,6 „	(39 Fälle)
A. M. Lewin	50,0 „	(6 Fälle, Kinder unter 4 Jahren)
Zelenski	59,0 „	(34 Fälle, Kinder über 3 Jahre)
Kernig	91,2 „	(80 Fälle, Erwachsene)
bei Meningitis secundaria:		
Netter	100,0 pCt.	(9 Fälle)
A. M. Lewin	0 „	(5 Fälle)
Kernig	67,4 „	(46 Fälle)

Ausser dem allgemeinen Eindruck über die Häufigkeit des Vorkommens der Beugungskontraktur bei Meningitis geht aus den vorstehenden Ziffern aber ein sehr wichtiges klinisches Faktum hervor, das ist das entschieden seltenere Vorkommen des Symptoms bei Kindern, zumal bei ganz jungen Kindern. Zelenski leugnet es für Brustkinder ganz, bei Kindern bis zu 2—3 Jahren wird es nach ihm fast gar nicht beobachtet. Ausnahmen von diesen Angaben finden sich aber bei Göppert[1]). Jedenfalls ist dieses seltenere Vorkommen der Flexions-

1) p. 348 ein 5 Monate altes Brustkind, p. 364 ein einjähriges Brustkind, p. 366 ein 11monatliches Kind, p. 386 ein einjähriges Kind, p. 402 ein 8 Monate altes Kind, alle mit Kernigschem Symptom.



kontraktur bei Kindern sehr in Betracht zu ziehen bei einer Erörterung über das Wesen und den eigentlichen Mechanismus des Symptoms. Ich selbst besitze keine Erfahrungen über das Verhalten desselben bei Kindern.

Was das sonstige Verhalten des Symptoms während des Verlaufes der Meningitis anbetrifft, so kann ich hier nur wiederholen, dass es vom ersten Beginn, von da ab, wie ich mich 1884 ausdrückte, wo die Symptome der Meningitis ausgebildet vorliegen, während der ganzen Krankheit bis weit in die Rekonvaleszenz, ja monatelang in den Fällen von Meningitis cerebrospinalis epidemica protracta vorhanden sein kann. Diese Fälle von Meningitis epidemica protracta, die ja zuerst von Ziemssen (27) vor langen Jahren geschildert worden sind, und die jetzt in der grossen schlesischen Epidemie von 1905 eine grosse Bedeutung erlangt haben und von Göppert als Uebergang der Meningitis in das Stadium hydrocephalicum scharf gezeichnet wurden, weisen noch immer die Flexionskontraktur auf. Göppert gibt S. 375 an, dass in 28 von derartigen Fällen die Flexionskontraktur nur in 6 Fällen fehlte. — Ich (28) selbst habe diese Fälle von Meningitis protracta von jeher gekannt, habe damals 1866 zwei solcher Fälle im Anschluss an Ziemssen kasuistisch beschrieben, und finde unter meinem jetzigen Material aus der Gruppe der primären Zerebrospinalmeningitis nicht weniger als 9 Fälle mit protrahiertem Verlauf, in denen sämtlich das Symptom wochen- und monatelang vorhanden war; in einem Falle wurde es vier Monate lang verfolgt. In diesen Fällen sind die Schwankungen in der Intensität des Symptoms oft sehr auffallend. Mit neuen Fieberschüben wird es wieder stärker. Auch Netter, Roglet, Göppert, wie eben gezeigt, erwähnen des Vorkommens des Symptoms bei Fällen von Meningitis protracta. — In den Fällen, in denen das Symptom bis weit in die Rekonvaleszenz beobachtet werden kann, kommt es zu der schon anfangs erwähnten Erscheinung, dass die Kranken frei gehen können, und doch, sobald man sie hinsetzt, die Flexionskontraktur ganz zweifellos aufweisen.

Dass Schwankungen überhaupt in der Intensität der Flexionskontraktur, ebenso wie der Nackenkontraktur, vorkommen, ist zweifellos der Fall, Schwankungen, die ausnahmsweise bis zum völligen Verschwinden und Wiederauftreten bei Verschlimmerungen führen können, und die vorzugsweise bei den in Meningitis protracta übergehenden Fällen beobachtet werden. — In einzelnen seltenen Fällen schwindet das Symptom aber auch frühzeitig bei sonst gutem Verlauf.

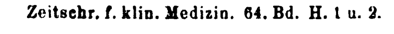
Die vorstehenden Bemerkungen über das Verhalten der Flexionskontraktur während der Rekonvaleszenz und in ganz späten Stadien der Krankheit beziehen sich wohl ausnahmslos auf die Fälle unserer ersten grossen Gruppe der epidemischen und sporadischen Zerebrospinalmenin-



gitis. Für die tuberkulöse Meningitis und für die sekundäre Meningitis gibt es ja so gut wie keine Rekonvaleszenten[1]).

Wenn ich mich nun aber näher über den Zeitpunkt aussprechen soll, von welchem ab das Symptom im Verlaufe der Krankheit zu beobachten ist, so muss ich mich an die drei grossen klinischen Gruppen halten. Für die Fälle von „primärer" Zerebrospinalmeningitis gilt jedenfalls als Regel, dass das Symptom schon in den ersten 1—2—3 Tagen sich entwickelt; je akuter, je schwerer der Fall, um so schneller entwickeln sich alle Symptome der Krankheit zu ihrer Höhe, und damit wird dann auch die Flexionskontraktur nachweisbar. Gerade hier ist es, wo der eminent praktische Wert des Symptoms zutage tritt, und zwar gegenüber dem Abdominal-, dem exanth. Typhus und der Febris recurrens, dem Erysipelas und eventuell der Pneumonie, wenn diese nicht primär mit der Meningitis vergesellschaftet ist, wovon auch wir einzelne Beispiele gesehen haben. Wir haben fiebernde Kranke vor uns mit allen Zeichen einer seit ein, zwei, drei Tagen beginnenden schweren akuten Krankheit, die Nackenstarre kann noch zweifelhaft sein, wir finden aber die Flexionskontraktur mit hinreichender Deutlichkeit und können fast uneingeschränkt sicher sein, eine Zerebrospinalmeningitis vor uns zu haben. Eine lange Reihe von Diagnosen ist in dieser Weise von meinen Mitarbeitern und von mir selbst gestellt und durch den weiteren Verlauf und die Sektion bestätigt worden. Hier hat das Symptom gerade als Orientierungssymptom, wie ich 1884 sagte, seine Rolle gespielt, seine Abwesenheit, oder vielleicht besser gesagt, sein noch nicht Vorhandensein schliesst selbstverständlich Meningitis nicht aus. — A. M. Lewin betont sehr das frühe Eintreten des Symptoms am ersten und zweiten Tage der Krankheit. Auch Göppert (S. 358) und Radmann (29) sprechen sich für ein frühes Auftreten der Flexionskontraktur bei Meningitis epidemica aus. — Noch viel auffallender ist die rasche Entwickelung der Flexionskontraktur in den Fällen von sekundärer Meningitis,

1) Obgleich ich selbst oben für die tuberkulöse Meningitis 100 pCt. Sterblichkeit angegeben habe, so bin ich doch ein Vertreter der Meinung, dass in ganz vereinzelten Fällen auch die tuberkulöse Meningitis zur Heilung im klinischen Sinne kommen kann. Es gibt bekanntlich über diese Frage eine Reihe von Beobachtungen in der Literatur und ich selbst habe einige interessante Beobachtungen in dieser Hinsicht gemacht. Ich will nur erwähnen, dass ein Fall von Meningitis tuberculosa, den ich zusammen mit den Herren DDr. Pendin und Christiansen 1901 beobachtete und der dem Verlaufe und den begleitenden Erscheinungen nach sicher als solche diagnostiziert war, nach vierwöchigem Hospitalsaufenthalt zur Entlassung kam. Sämtliche Krankheitserscheinungen inklusive Nacken- und Flexionskontraktur im Knie waren geschwunden, auffallend war nur die Anämie. — Nach 4 Tagen kehrte Patientin wieder, teils benommen, teils ganz bewusstlos und starb nach 3 Tagen. Die Sektion ergab Hydrocephalus internus und eine äusserst spärlich gesäte Tuberkulose der Pia mit sehr geringen Entzündungserscheinungen. Tuberkulose der Lungen. — Der Fall lehrte, dass es im anatomischen Sinne äusserst leichte Fälle von Tuberkulose der Pia gibt.





die ja in der Mehrzahl der Fälle sich unter unserer Beobachtung einstellt und die so oft von foudroyantem Verlauf ist. Ich habe hier vorzugsweise die Fälle von kroupöser Pneumonie im Auge, wo sich die sekundäre Meningitis um die Zeit der Krise oder in den nächsten Tagen nach der Krise, zuweilen in wenigen Stunden entwickelt, und wo wir uns in einzelnen Fällen überzeugen konnten, dass die Flexionskontraktur innerhalb der ersten zwölf Stunden sich eingestellt hatte. — Selbstverständlich gilt das ganz frühe Eintreten der Flexionskontraktur bei der primären Zerebrospinalmeningitis nicht uneingeschränkt, wir haben (mildere) Fälle, wo die Kranken am vierten oder fünften Tage sie nur angedeutet aufweisen, und wo sie sich dann in den folgenden Tagen zu voller Intensität entwickelt. Ebenso ist nicht in allen Fällen von sekundärer Meningitis die Flexionskontraktur alsbald vorhanden. Ich finde für die sekundäre Meningitis nur eine Häufigkeit von 67 pCt. gegen 91 pCt. und 93 pCt. bei den beiden anderen Gruppen. Tatsächlich sehen wir dann auch zuweilen in ganz foudroyant auftretenden Fällen von sekundärer Meningitis nach Pneumonie, die sich sozusagen über Nacht im Hospital entwickelt haben, die Flexionskontraktur ebenso wie die Nackenkontraktur fehlen. Ich glaube, dass in diesen Fällen jenes Stadium, wo die Nacken- und Kniekontraktur vorhanden waren, so kurz gewesen ist, dass es nicht zur Beobachtung kam. Es ist in diesen Fällen, die sich durch plötzlich wieder eingetretenes Fieber und Bewusstlosigkeit kennzeichnen, schon Lähmung, allgemeine Resolution der Glieder eingetreten und es folgt dann meist in Stunden, im Laufe des Tages der Tod. Ich gestehe, dass dieser Symptomencomplex: vorausgegangene Pneumonie, zur Zeit der Krisis oder in den nächsten Tagen Wiederanstieg des Fiebers mit gleichzeitig eintretender Unbesinnlichkeit oder gar voller Bewusstlosigkeit ohne Hemiplegia genügend ist, auch ohne Nacken- oder Kniekontraktur die Diagnose auf sekundäre Meningitis mit fast voller Sicherheit zu stellen. Ich habe wiederholt die Bestätigung durch die Sektion erlebt.

Schwerer als bei den eben besprochenen beiden Kategorien von Meningitis ist es zu bestimmen, wann frühestens die Flexionskontraktur bei der tuberkulösen Meningitis sich einstellt. Bei dem anfänglich wenig auffallenden Verlauf der tuberkulösen Meningitis wird das Zeichen nicht gesucht. Die Entwickelung der Krankheit ist in einzelnen Fällen ja so schleichend, dass es bekanntlich zuweilen überhaupt nicht möglich ist den Anfang genau zu fixieren. Immerhin lässt sich konstatieren, dass die Flexionskontraktur schon im Laufe der ersten Woche in einzelnen Fällen vorhanden ist, in der zweiten und dritten Woche auf der Höhe der Erscheinungen ist sie vorhanden in etwa 90 pCt., wenn auch meistens in weniger intensivem Grade als bei der Zerebrospinalmeningitis und oft bei Anstellung des Versuchs mit Schmerzen verbunden. Auch für die Fälle von tuberkulöser Meningitis ist die Konstatierung der



Flexionskontraktur von sehr hohem Wert. Mancher unscheinbare, in bezug auf Temperaturhöhe leichte, vielleicht nur durch intensive Kopfschmerzen und Erbrechen auffallender Abdominaltyphus würde viel früher und sicherer in seinem eigentlichen Charakter als Meningealtuberkulose erkannt werden, wollte man häufiger nach der Flexionskontraktur fahnden.

Auch bei der tuberkulösen Meningitis haben wir es gesehen, dass die Flexionskontraktur nur vorübergehend vorhanden sein kann, während einiger Tage konstatiert werden konnte, vorher und nachher nicht. Welch eine Quelle für die Angabe, dass das Symptom im gegebenen Falle vorhanden ist oder fehlt, hierin gegeben ist, liegt auf der Hand.

Um nur wenige Beispiele zu dem oben Gesagten zu geben, so finde ich unter den Fällen der ersten Gruppe einen foudroyanten Fall, wo die Flexionskontraktur bereits 11 Stunden nach Beginn der Krankheit zusammen mit der Nackenstarre vorhanden war; die ganze Krankheit dauerte freilich nur ca. 20 Stunden; 3 Fälle, wo schon im Laufe und am Schluss des ersten Tages die Kontraktur zugleich mit der Nackenstarre vorhanden war; 3 Fälle, wo sie am zweiten Tage vorhanden war, auch zugleich mit der Nackenstarre. Für den dritten Tag fanden sich schon 14 Fälle, für den vierten ebenfalls 14 Fälle, für den fünften 8 Fälle, wo schon bei Aufnahme des Stat. praesens die Beugekontraktur vorhanden war, also früher eingetreten war. In mehreren dieser Fälle war die Kontraktur allerdings bei dem Stat. praesens schwächer ausgeprägt als in den folgenden Tagen, also sozusagen in der Entwickelung begriffen. Für die übrigen Fälle verteilt sich der Zeitpunkt, an welchem die Kontraktur konstatiert wurde, auf die folgenden Krankheitstage.

Unter den 46 Fällen der Meningitis secundaria wurde die Kontraktur konstatiert in 9 Fällen schon innerhalb der ersten 12—24 Stunden des Auftretens von groben auf Meningitis deutenden Symptomen (Fieberanstieg, Kopfschmerzen, Unruhe, Benommenheit); in einem dieser Fälle fehlte die Nackenkontraktur. — Ich will hier einschieben, dass die mittlere Dauer der Fälle von sekundärer Meningitis nach Ausschluss der in bezug auf Dauer fraglichen, eines Falles von Meningitis bei Hirnabszess und eines genesenen Falles, nur 2,8 Tage beträgt; die Dauer der Fälle nach kroupöser Pneumonie nur 1,5 Tage.

Bei Meningitis tuberculosa tritt die Flexionskontraktur entschieden später auf als bei den beiden anderen Kategorien von Meningitis. Immerhin ist sie in 13 Fällen im Laufe der ersten Woche, einmal sogar schon am zweiten Krankheitstage konstatiert worden. Oft aber ist sie erst an einem Tage der zweiten Woche bemerkt und in den folgenden Tagen intensiver ausgesprochen gefunden worden. Da in einzelnen Fällen ausdrücklich notiert ist, dass die Flexionskontraktur an den vorhergehenden Tagen nicht vorhanden war, so lässt sich für diese Fälle, wenn die Anamnese überhaupt richtig war, der Tag des Eintritts speziell angeben. Es war dies je einmal der 6., 7., zweimal der 11., je einmal der 13., 14., 16. und 17. Krankheitstag. — Auch bei der tuberkulösen Meningitis kommen Schwankungen in der Intensität, in welcher die Erscheinung zutage tritt, vor. — Ich befinde mich also in Uebereinstimmung mit Roglet, der bei tuberkulöser Meningitis das Symptom erst im zweiten Stadium der Krankheit auftreten sah, — für die zerebrospinale Meningitis, für welche er dasselbe nach Göppert (S. 358) postuliert, muss ich ihm widersprechen.

In einzelnen Fällen haben wir bei tuberkulöser Meningitis die Flexionskontraktur nur während einiger Tage bestehen sehen.

Für alle 3 Formen von Meningitis gilt es als häufig, dass während des letzten Lebenstages die vorher vorhanden gewesene Kontraktur nicht mehr konstatiert wird,



aber auch an dieser Regel hat es Ausnahmen gegeben; so wurde einmal die Kontraktur noch zwei Stunden vor dem Tode gefunden.

Ein recht auffallendes Faktum bei dem Suchen nach der Flexionskontraktur ist die wiederholt von mir wie von anderen beobachtete Einseitigkeit des Symptoms. Es ist ausgesprochen vorhanden auf der einen Seite und fehlt ganz auf der anderen Seite oder ist dort viel weniger intensiv. Wie ich alsbald weiter unten ausführen werde, liegt für einen Teil dieser Fälle die Ursache darin, dass halbseitige Parese oder Paralyse vorhanden ist; das Symptom fehlt auf der gelähmten Seite. Ich darf aber nicht sagen, dass in allen Fällen diese Einseitigkeit der Flexionskontraktur auf Parese oder Paralyse der anderen Seite beruht. Oft genug sieht man sie gerade in der Rekonvaleszenz beim Abklingen des Symptoms. Schon Netter kennt sie (4. Arbeit, S. 9, Fall V, Ende der Beobachtung, es war keine Lähmung in diesem Falle vorhanden). —

Ein weiteres sehr wichtiges, die Flexionskontraktur betreffendes Faktum ist dieses, dass in einigen Fällen ihr Verschwinden unmittelbar nach der Lumbalpunktion beobachtet worden ist. In seiner 4. Arbeit, S. 5 erwähnt Netter, dass nach der Lumbalpunktion das Kernigsche Symptom sofort verschwunden war, und in derselben Arbeit S. 14 teilen Josias und Netter noch einen Fall mit, wo unmittelbar nach der Punktion das Kernigsche Zeichen weniger ausgesprochen war und im Laufe des Tages wiederkam. Es war ein Fall von klassischer epidem. Zerebrospinal-Meningitis mit protrahiertem Verlauf und schliesslicher Genesung. Die bei der Punktion entleerte Zerebrospinalflüssigkeit war sero-purulent und wies den Weichselbaumschen Diplokokkus auf. Auch der erste Fall war eine epidem. Zerebrospinal-Meningitis mit sero-purulenter Punktionsflüssigkeit und Weichselbaumschem Diplokokkus, Ausgang in Heilung. Göppert teilt ebenfalls, S. 378, den Fall eines vierjährigen Kindes mit, wo am 5. Tage der Krankheit, einige Stunden nach der Punktion die Nackensteifigkeit und das Kernigsche Symptom vollkommen geschwunden waren. Die Punktion hatte Eiter und darauf blutige Flüssigkeit ergeben. Tod nach 55 Tagen.

Was das Verhältnis zwischen der Kniekontraktur und Nackenkontraktur anbetrifft, so sind in der grossen Mehrzahl der Fälle beide Erscheinungen gleichzeitig vorhanden, aber es gibt hiervon eine Menge Ausnahmen, und ein vollkommener Parallelismus beider Erscheinungen hat entschieden nicht statt. Namentlich betrifft dieses die späteren Stadien der Krankheit und insbesondere die Rekonvaleszenz, wo oft die Flexionskontraktur am Knie konstatiert werden kann zu einer Zeit, wo die Nackenstarre lange nicht mehr vorhanden ist. In einzelnen Fällen aber schwindet die Kniekontraktur früher als die Nackenkontraktur. Für den Beginn scheint das gleichzeitige Eintreten beider Erscheinungen die Regel zu sein, aber oft genug ist die Nackenstarre früher bemerkt worden als die Kniekontraktur. In seltenen Fällen ist aber bestimmt die Knie-



kontraktur früher dagewesen als die Nackenkontraktur. Auch hinsichtlich der Intensität, in welcher beide Erscheinungen zu Tage treten, ist kein vollständiger Parallelismus vorhanden, die Nackenstarre kann schwach, die Kniekontraktur sehr stark ausgeprägt sein, und umgekehrt; letzteres scheint aber selten der Fall zu sein. —

Ich kann es mir nicht versagen, an dieser Stelle die Tabelle über die eben besprochenen Verhältnisse, welche Göppert S. 358 für die epidemische Zerebrospinal-Meningitis für Kinder und wie es scheint nur wenige Erwachsene gibt, hier zu reproduzieren:

Nackensteifigkeit

	1. Woche				2.—3. Woche				4.—6. Woche				Später			
	Positiv		Negativ		Positiv		Negativ		Positiv		Negativ		Positiv		Negativ	
Unter 3 Jahr alt . .	6	37%	10	63%	5	33%	10	67%	11	79%	3	21%	2	40%	3	60%
Aelter	8	62%	5	38%	22	69%	10	31%	23	82%	5	18%	29	74%	10	26%

Kernig'sches Symptom

	1. Woche				2.—3. Woche				4.—6. Woche				Später			
	Positiv		Negativ		Positiv		Negativ		Positiv		Negativ		Positiv		Negativ	
Unter 3 Jahr alt . .	9	53%	8	47%	4	47%	8	53%	5	38%	8	62%	5	83%	1	17%
Aelter	8	62%	5	38%	22	73%	8	27%	21	78"/0	6	22%	25	68%	12	32%

Ich komme nun zu einem Hauptpunkt, der bis jetzt, wie es scheint, nicht genügend hervorgehoben worden ist, das ist das Verschwinden der Flexionskontraktur, sobald Lähmung eintritt. Ein grosser Teil der Fälle, in denen das Symptom nur einseitig gefunden worden ist, erklärt sich, wie ich mich im Laufe der Jahre überzeugt habe, einfach dadurch, dass Hemiplegie oder Hemiparese eingetreten war, und einzelne Fälle, in denen das Symptom überhaupt nicht gefunden worden ist, mögen auf eingetretener Paraplegie beruht haben. So beobachtete ich in diesem letzten Frühjahr zusammen mit Dr. G. Zeidler einen Fall von tuberkulöser Meningitis, der die Flexionskontraktur in gewohnter Weise aufwies; vier Tage vor dem Tod, nachdem Tags zuvor die Lumbalpunktion gemacht worden war, war die Flexionskontraktur vollständig verschwunden unter Fortdauer der Nackenstarre, und wir konstatierten eine plötzlich eingetretene vollständige Paraplegie. Die Nackenstarre schwand einen Tag später. Die Sektion ergab denn auch in der Tat einen Erweichungsherd im Rückenmark mit Hämorrhagie und Tuberkeln in der Substanz des Rückenmarks, ausserdem die erwartete basilare und spinale tuberkulöse Meningitis. — In einem anderen Falle ebenfalls von tuberkulöser Meningitis, der im Jahre 1904 von der Doktorin Lawrowskaja beobachtet worden ist, wurde das Fortfallen der Nacken- und Flexionskontraktur 24 Stunden vor dem Tode konstatiert; auch hier ergab die Sektion neben der basilaren tuberkulösen Meningitis, deren Exsudat eitrig zu werden begann (forme mixte von Netter) und neben einer eitrigen Spinal-Menin-



gitis eine akute Myelitis des Dorsalmarks[1]). — Sehr zahlreich sind die Fälle in meinem Material, wo das Auftreten einer halbseitigen Lähmung das Fortfallen der Flexionskontraktur auf der gelähmten Seite zur Folge hatte, oder wo die Kontraktur wegen Lähmung der andern Seite nur einseitig gefunden wurde. —

Unter den 82 Fällen meiner ersten Gruppe, akute Zerebrospinalmeningitis, habe ich 6 Fälle von halbseitiger Lähmung, wo dieses Verhalten der Flexionskontraktur deutlich verfolgt worden ist.

In zwei Fällen konnten wir mit Nachlass der Lähmung das Wiederauftreten der Kontraktur auf der gelähmten Seite beobachten.

In dem einen Falle, von Dr. Krewer 1900 beobachtet, fehlte unter Abwesenheit der Nackenkontraktur auf der linken gelähmten Seite die Flexionskontraktur fast ganz, auf der rechten Seite war sie scharf ausgeprägt; am folgenden Tage, wo das linke Bein wieder aktive Bewegungen machte, ist die Flexionskontraktur am linken Bein wieder aufgetreten, wenn auch viel weniger scharf als auf dem rechten Bein, wo sie sehr scharf vorhanden ist, dabei ist die Nackenstarre nicht vorhanden, wenn auch die Patientin beim Vornüberbeugen des Kopfes über Schmerzen klagt. — In dem andern Fall, von Dr. Albanus beobachtet, war beim Stat. praesens am Morgen des vierten Tages einer sporadischen Zerebrospinalmeningitis (mit Schnupfen) die Nackenstarre nicht scharf ausgesprochen, doch ist die normale Beweglichkeit des Nackens nicht vorhanden; zugleich ist die Flexionskontraktur rechts deutlich, links weniger ausgesprochen vorhanden. Am Nachmittag folgt eine Reihe von Krampfanfällen und am folgenden Tage fehlt die Nackenkontraktur und die Kniekontraktur rechts am gelähmten Bein, während sie links vorhanden ist. Acht Tage später, wo Patientin den rechten Arm und noch deutlicher das rechte Bein zu bewegen beginnt, wurde das Kernigsche Symptom auf dem rechten gelähmt gewesenen Bein ganz deutlich beobachtet. Noch mehrere Tage später war es rechts immer schwächer als links. (Patientin genas in der Folge.)

Bei der tuberkulösen Meningitis habe ich unter 70 Fällen, ausser den beiden oben angeführten Fällen mit Paraplegie, 7 Fälle mit Hemiplegie gefunden, ausser der sehr häufigen Fazialparese, bald der einen, bald der andern Seite, die ja fast zu dem regelmässigen Bilde der tuberkulösen Meningitis zu gehören scheint. In 5 dieser Fälle verhielt sich die Flexionskontraktur wie bei der vorigen Gruppe angegeben, in einem der Fälle die Nackenstarre fehlend (teils nur angedeutet), in den übrigen 4 vorhanden. Im 6. dieser hemiplegischen Fälle fehlte die Kniekontraktur ganz, im 7. Falle finde ich die auffallende Notiz, dass auf der gelähmten Seite Kernigs Symptom vorhanden ist, Nackenstarre vorhanden. Ich habe diese Notiz bisher für einen Schreibfehler gehalten, den ich nicht gerechnet hätte, wenn ich nicht neuerdings auf die Angabe von Joseph Sailer (30) gestossen wäre, der Kernigs Symptom einseitig in dem paretischen Bein in 2 Fällen von herdförmiger Enzephalitis mit spastischer Parese in den gekreuzten Extremitäten beobachtet hat. Er schliesst daraus, dass das Kernigsche Zeichen bei herdförmiger Enzephalitis auf der gekreuzten Körperhälfte vorhanden sein und hier am besten durch eine irritative Läsion der Pyramidenbahn, deren Funktion nicht völlig erloschen ist, erklärt werden kann.

Unter den 46 Fällen von sekundärer Meningitis fand ich nur einen, wo bei vorhandener Nackenstarre am 2. (? 4.) Tage der Meningitis nach protrahiert ver-

1) Auch Roglet teilt S. 113 einen Fall von tuberkulöser Meningitis mit Paraplegie mit, in dem das Kernigsche Zeichen fehlte, welches übrigens schon vor Eintritt der Paraplegie nicht konstatiert werden konnte.



laufender Pneumonia crouposa eine totale rechtsseitige Hemiplegie eingetreten war; rechts fehlte die Kontraktur, links war sie ausgesprochen vorhanden, allerdings nur in der Rückenlage konstatiert, da der Allgemeinzustand zu schwer war; dabei war der Patellarreflex links normal, rechts am gelähmten Bein erhöht.

Unter 208 Fällen von Meningitis ist somit dieses einseitige Vorhandensein der Flexionskontraktur wegen Lähmung auf der andern Seite 12 Mal beobachtet worden (6 Mal bei zerebrospinaler Meningitis, 5 Mal bei tuberkulöser, 1 Mal bei sekundärer) mehreremal mit Fortfall der Nackensteifigkeit. Es ist wohl der Schluss erlaubt, dass zuweilen auch bei blossen Intensitätsunterschieden zwischen beiden Seiten dieses Moment, leichte Parese der einen Seite, mitspielt. Netters erster Fall, den er 1898 mitteilt, war ein solcher Fall. Das 7 jährige Mädchen hatte infolge einer (leichten) epidemischen Zerebrospinalmeningitis eine rechtsseitige Hemiplegie erlitten; im Spätstadium, wo offenbar nur noch eine Parese rechts vorhanden war, war die Flexionskontraktur links mehr ausgesprochen als rechts. (Semaine médicale 1898 p. 283 im Texte.) Ich will hier gleich vorgreifend hervorheben, dass auch bei chronischer Leptomeningitis ebenfalls die Flexionskontraktur nur einseitig beobachtet wird, wenn gleichzeitig aus anderen Ursachen eine Hemiplegie vorhanden ist. So habe ich bei einem literarisch sehr bekannten Mediziner, dessen Pflege für sein letztes Lebensjahr mir anvertraut war, immerfort die Flexionskontraktur einseitig auf der nicht gelähmten Seite beobachtet. Die Sektion ergab neben den schweren Veränderungen im Gehirn auch eine ausgesprochene chronische Leptomeningitis.

Bei diesem Faktum des Verschwindens der Flexionskontraktur bei Lähmung habe ich mich mit Absicht aufgehalten; es hat seine Bedeutung nicht bloss in bezug auf Symptomatologie und Diagnostik, sondern kommt auch, wie mir scheint, ernstlich in betracht bei Erörterung der Frage, wie und weshalb die Kontraktur zustande kommt.

Was meine Fälle anbetrifft, in denen die Flexionskontraktur überhaupt fehlte, so habe ich in der Gruppe der primären Zerebrospinalmeningitis deren fünf. Vier von ihnen sind nur einmal untersucht innerhalb der letzten 24 Stunden vor dem Tode, und zwar 6, 8, 8 und ca. 24 Stunden vor dem Tode; in derselben Reihenfolge am 3., 4. und 6. Krankheitstag; für den 4. Fall konnte der Krankheitstag nicht eruiert werden. Bei zwei war die Nackenstarre noch vorhanden. Der 5. Fall wurde zweimal untersucht am 6. und 7. Krankheitstage und starb 16 Stunden nach der letzten Untersuchung. Bei beiden Untersuchungen waren weder Nacken- noch Beugungskontraktur vorhanden. Im Sektionsbefund sind neben der eitrigen Zerebrospinalmeningitis noch notiert: Haemorrhagiae punctatae thalami optici, corporis striati et nuclei lentiformis cerebri utriusque, et substantiae albae cerebri dextri. Auch die vier anderen Fälle sind seziert worden. Sämtliche fünf Fälle waren bei der Untersuchung bewusstlos.

Unter den 80 tuberkulösen Meningitiden fehlte in 7 Fällen die Flexionskontraktur. In einem Falle wurde sie vom 20. Krankheitstage ab gesucht und 4 Tage lang bis zum Tode nicht gefunden bei geringer Nackenstarre und Somnolenz. In einem anderen vom 7. Krankheitstage ab während 3 Tagen bis zum Tode bei vorhandener Nackenstarre. In einem dritten Fall während der letzten zwei Lebenstage bei Bewusstlosigkeit und schwacher Nackenstarre nicht gefunden. Bei den übrigen vier während der letzten 24 bis 26 Stunden vor dem Tode gesucht und nicht gefunden; bei zwei von ihnen war Nackenstarre auch nicht mehr vorhanden. Sämtliche Fälle seziert.[1])

Bei den 46 Fällen von sekundärer Meningitis fehlte die Flexionskontraktur 15 Mal. Alle diese 15 Fälle sind mit einer Ausnahme überhaupt nur einmal innerhalb der letzten 24 Stunden ihres Lebens zur Untersuchung gekommen und starben

1) Roglet führt S. 110 u. ff. eine Reihe von Fällen von tuberkulöser Meningitis an, in denen die Flexionskontraktur nicht gefunden wurde.



zwischen 2 und 24 Stunden nach der Untersuchung. Nur ein Fall wurde zweimal — 30 und 6 Stunden vor dem Tode gesehen. Auch konnte für 10 Fälle festgestellt werden, dass diese einmalige Untersuchung zwischen 6 und 40 Stunden nach dem im Hospital bemerkbar gewordenen Anfang der Krankheit stattgefunden hatte. Es waren fast durchgängig foudroyante Fälle. 13 waren bei der Untersuchung komatös, zwei benommen. Bei 9 von den 15 Fällen war noch Nackenstarre vorhanden, meist aber schwach oder nur angedeutet, bei 6 fehlte auch diese. Bei 2 Fällen ist die allgemeine Resolution der Glieder notiert. Nur 2 Fälle von den 15 wurden nicht seziert.

Wie sich aus dieser Uebersicht der Fälle, für welche die Flexionskontraktur als fehlend bezeichnet wurde, ergibt, sind sie zum grossen Teil nur überhaupt einmal untersucht worden, und hat es sich mit wenigen Ausnahmen um die letzten 24 Stunden des Lebens gehandelt. Die Ausnahmen finden sich hauptsächlich bei der tuberkulösen Meningitis wie aus obigem ersichtlich. Es hat sich also wohl bei der Mehrzahl der Fälle um jenes Stadium gehandelt, wo Lähmung, allgemeine Resolution der Glieder eingetreten war. Auch Roglet findet unter seinen Fällen als fehlend gerade diejenigen, wo die Kranken am letzten Lebenstage gesehen worden waren. Unter Herricks 19 Fällen fehlte zweimal die Flexionskontraktur. In diesen beiden Fällen waren die Kranken nur je einmal kurz vor dem Tode gesehen worden, bei allgemeiner Resolution der Glieder. (Ref. im Wratsch 1899.)

Was das Vorkommen der Flexionskontraktur bei anderen Krankheiten als bei akuten Meningitiden anbetrifft, so habe ich hier vor allem die chronische Leptomeningitis hervorzuheben. Ausser dem oben schon kurz erwähnten aus der Privatpraxis stammendem Falle und ausser meinem 5. Ausnahmefall in meiner Arbeit von 1884 (allgemeine Carcinomatosis, chronische Leptomeningitis) habe ich noch 7 solcher Fälle gesammelt, bei denen die Sektion eine Leptomeningitis chronica fibrosa aufwies. Nur in einem dieser Fälle fehlte die Nacken- und die Kniekontraktur trotz ausdrücklicher Notiz, dass Patient die Extremitäten bewegen könne, also nicht gelähmt war. Ich zähle die Fälle kurz auf:

1. 60 Jahre. Zeichen von chronischer Pneumonie, Tbc. nicht gefunden, während der letzten 9 Lebenstage Unruhe. Delirien, wird in die Abteilung der Unruhigen übergeführt, wo Patient am letzten Lebenstage die Beugekontraktur und fragliche Nackenkontraktur aufweist. Bei der Sektion narbige Schrumpfungen beider Lungenspitzen, Emphysem der Lunge, Leptomeningitis chronica fibrosa et hyperaemia circumscripta multiplex piae. Hyperaemia substantiae griseae cerebri. Sclerosis arteriarum baseos cerebri.

2. 49 Jahre alt. Mit Influenza und katarrh. Pneumonie mässig fiebernd aufgenommen, psychisch nicht ganz klar. Parese des linken unteren Fazialis, am letzten Lebenstage schwache Nackenstarre und schwaches Kernigsches Symptom. Bei der Sektion: Leptomeningitis chronica fibrosa. Hyperaemia cerebri et piae. Sclerosis arteriarum baseos cerebri. Laryngotracheobronchitis acuta, Pneumonia catarrhalis, Nephritis parenchymatosa acuta.

3. 36 Jahre alt. Bewusstlos, fiebert, als Epilepsie aufgenommen, ist schon zweimal in einem Irrenhause wegen Mania puerperalis gewesen; am dritten Hospitalstage epileptische Anfälle, coup sur coup, Tod in der folgenden Nacht. Während der zwei letzten Lebenstage keine Nackenstarre, keine Flexionskontraktur, keine Patellarreflexe, doch macht Patient mit allen Extremitäten aktive Bewegungen. Sektion: Leptomeningitis chron. fibrosa, hyperaemia piae et cerebri magna. Pneumonia chron. tuberculosa circumscripta apicis pulmonis sin. Ulcera tuberculosa intestini ilei.



4. 56 Jahre alt. Chronische Pneumonie, subfebril, während der letzten neun Lebenstage Patientin benommen, etwas delirierend, dabei anfangs geringe, später deutlichere Nacken- und Kniekontraktur. Bei der Sektion: Leptomeningitis chronica fibrosa. Pneumonia chronica tuberculosa (cum cavernis). Ulcera tuberculosa intestini ilei et colon ascendentis.

5. 42 Jahre. Tritt schwach aber noch bei Bewusstsein ins Hospital. Bei dem einzigen Status praesens, der am andern Tage aufgenommen wird, ist Patient bewusstlos. Nackenstarre und schwach ausgeprägte Flexionskontraktur vorhanden. Sektion: Leptomeningitis chronica cerebri gradus magni. Pachymeningitis haemorrhagica interna. Endocarditis verrucosa acuta incipiens valvulae mitralis.

6. 28 Jahre. Als Alkoholismus aufgenommen, fast ganz bewusstlos, Nackenstarre und Flexionskontraktur vorhanden, Patellarreflexe vorhanden, beide Lungenspitzen gedämpft mit Krepitiren, am folgenden Tage vier Stunden vor dem Tode ganz bewusstlos, Nackenstarre weniger stark, dagegen Kniekontraktur deutlicher. Sektion: Leptomeningitis chronica fibrosa, Oedema cerebri. (Nur Eröffnung der Schädelhöhle gestattet.)

7. 33 Jahre. Wegen Endometritis und Kolpitis aufgenommen in die gynäkologische Abteilung, wegen leichten Fiebers und Kopfschmerzen in die therapeutische Abteilung übergeführt (Dr. Manuiloff). Hier werden Nackenstarre und Flexionskontraktur konstatiert und wird eine energische Schmierkur eingeleitet, gegen 50 Inunktionen à 4,0; Patientin wird fieberlos; während 51 Tagen werden Nackenstarre und Flexionskontraktur allmählich abnehmend beobachtet, sind zuletzt geschwunden und Patientin verlässt das Hospital nach 68tägigem Aufenthalt. Zwei Monate später wieder eingetreten unter der Diagnose Lues cerebri, ist stark somnolent, fiebert ein wenig, stirbt nach vier Tagen; am letzten Lebenstage Nackenstarre und nicht deutliche Flexionskontraktur. Sektion: Leptomeningitis chron. fibrosa. Cystes corporis striati lateris sin. Gumma thalami optici sin. cum encephalomalacia flava. Sclerosis insularis arteriarum baseos cerebri. Cicatrices hepatis, Hepar lobatum, Pneumonia interstitialis chronica tuberculosa circumscripta apicis pulmonis utriusque. — Es hat sich somit in diesem Falle während des ersten langdauernden Hospitalsaufenthalts wohl vorzugsweise um syphilitische Meningitis gehandelt.

Ich möchte hier noch einen Fall anschliessen, der nach 57tägigem Hospitalsaufenthalt ausgeschrieben wurde. Es war ein ganz fieberloser Fall von Lues cerebri bei einer 31jährigen Patientin, die bei vollem Bewusstsein aber sehr starken Kopfschmerzen, die schon drei Wochen vor Eintritt ins Hospital aufgetreten waren, eine starke Nackenstarre, scharf ausgeprägte Flexionskontraktur, Ptosis und Strabismus aufwies. Später war zeitweilig das Sensorium nicht klar. Drei Wochen lang wurden Nacken- und Flexionskontraktur allmählich ausklingend beobachtet. Als Patientin nach zwei Reihen von Inunktionen grauer Salbe das Hospital verliess, dauerte das Doppelsehen noch fort. — Offenbar hat es sich auch in diesem Falle um syphilitische Meningitis (neben den anderen Veränderungen der Lues cerebri) gehandelt.[1])

Ferner muss ich hier noch anführen, dass bei einem Typhuskranken des Obuchow-Männerhospitals, der die Flexionskontraktur aufwies, jüngst bei der Sektion auch eine chronische Leptomeningitis neben dem Abdominaltyphus konstatiert worden ist.

Es war also im ganzen unter 10 Fällen von durch die Sektion konstatierter Leptomeningitis chronica fibrosa, die mit Syphilis, Tuber-

1) In der Privatpraxis sah ich im Herbst 1905 konsultativ mit Herrn Dr. R. Tuwim einen Fall von exquisiter Lues cerebri mit Schädelerkrankung, in welchem die Flexionskontraktur vorhanden war.



kulose[1]) und Alkoholismus zusammenhingen, in 9 Fällen die Flexionskontraktur vorhanden. Es ist das ein nicht ganz unwichtiges Ergebnis, indem es das unerwartete Vorkommen der Flexionskontraktur bei anderen Krankheiten in einzelnen Fällen wohl zu erklären imstande sein wird, und statt gegen den praktischen Wert des Symptoms zu sprechen, im Gegenteil für denselben spricht und vielleicht zum Auffinden sonst latenter chronischer Meningitis führen wird.

Bei Meningealblutungen ist die Flexionskontraktur auch wiederholt beobachtet worden. Der dritte Ausnahmefall in meiner Arbeit vom Jahre 1884 war ein solcher.

Eine 62jährige Person wurde vier Tage lang (im Jahre 1882) mit meningealen Erscheinungen beobachtet; sie war apathisch, psychisch unklar, zeitweise bewusstlos, hatte Nackenstarre und beim Aufsetzen Kontrakturen in den Knieen. Die Sektion ergab (Dr. Albrecht): Pachymeningitis haemorrhagica, Haemorrhagiae intermeningeales, Apoplexia cerebri (corporis callosi), Perforatio ventriculorum.

Im Jahre 1904 beobachtete ich mit Herrn Dr. Krewer folgenden Fall. Eine 42jährige Patientin, Trinkerin, hatte vor Eintritt ins Hospital Schwellung des Gesichtes und der Füsse gehabt, was beides beim Eintritt schon verschwunden war, fast ebenso lang starke Kopf- und Nackenschmerzen. Patientin hatte kein Fieber, nur abends leichte subfebrile Temperatursteigerung, Urin bluthaltig, Eiweiss $1^1/_2$ p. M., ein anderes Mal $^1/_2$ p. M. Immer sehr starke Kopfschmerzen, deutlicher Strabismus und Diplopie, anfangs mässige Nackenstarre, und nur rechts die Flexionskontraktur angedeutet, keine Lähmungen, Apathie, doch volles Bewusstsein. In der Folge wurde die Nackenstarre intensiver und die Flexionskontraktur rechts scharf ausgesprochen, links angedeutet. Der Unterleib wird kahnförmig eingezogen, die anfangs normalen Patellarreflexe werden viel schwächer. Am neunten Hospitalstage zwei Anfälle von Konvulsionen und Tod; Nackenstarre und die Flexionskontraktur wurden noch vier Stunden vor dem Tode konstatiert. Sektion: Hypertrophia ventriculi cordis sin. Nephritis chronica diffusa et haemorrhagica sub acuta. Haemorrhagia subarachnoïdalis baseos cerebri. Haemorrhagia in ventriculum IV. Hyperaemia et Oedema cerebri.

Hier war also die Subarachnoïdalblutung auf dem Boden von chronischer und hämorrhagischer Nephritis zustande gekommen.

Ich kann hier zwei Fälle von Meningitis mit Blutungen anschliessen, bei denen Nackenstarre und die Flexionskontraktur ebenfalls beobachtet wurden, bei denen aber bei der Sektion die Piablutungen das Bild beherrschten. Der eine Fall ist auch schon in meiner Arbeit 1884 mitgeteilt. Es ist dort der sechste Ausnahmefall, und ich erwähne aus dem Sektionsbefund, dass nur eine geringfügige Meningitis der Konvexität konstatiert wurde, aber ausserdem ausgedehnte, fleckweise Flächenblutungen in der Pia des Gehirns und Rückenmarks. An der Pia des Rückenmarks liess sich wegen dieser Blutungen nicht mehr erkennen, ob auch entzündliche Veränderungen vorhanden seien. Im linken Frontallappen ein walnussgrosser Bluterguss mit Blutaustritt in sämtliche vier Hirnventrikel. Linksseitige Herzhypertrophie, beide Nieren mit exquisiter zystöser Degeneration.

Der andere Fall ist 1895 von Herrn Dr. Krewer mit mir beobachtet worden. Die 36jährige Kranke, Fabrikarbeiterin, war angeblich in voller Gesundheit abends mit Erbrechen und Delirien erkrankt und befand sich schon am anderen Morgen, also noch am ersten Krankheitstage im Hospital, wo wir bei sehr mässigem Fieber das bekannte Bild der Meningitis mit starken Kopfschmerzen, Benommenheit, Nacken-

1) Vgl. Fr. Schultze (36) Schilderung der chronischen tuberkulösen Meningitis.



und Flexionskontraktur konstatierten. An der Herzspitze ein systolisches Geräusch. Im Urin $5^1/_2$ p. M. Eiweiss. Später Strabismus und Fazialparese links und die Nacken- und Flexionskontraktur scharf ausgeprägt, am achten Tage Lumbalpunktion, die 50 ccm eines nicht ganz klaren gelblichen Serums ergab, das viel Leukocyten und spärliche rote Blutkörperchen, keine Tbc. enthielt. Das sehr mässige Fieber schwand zum zehnten Krankheitstage, doch trat am zwölften Tage plötzlich und unerwartet der Tod ein. Es fanden sich bei der Sektion ausgedehnte subarachnoïdale Blutungen, zum Teil fleckenweise am Hirn und am Rückenmark; ein Bluterguss in die rechte Hemisphäre mit Erweichung des Corpus striatum und der äusseren Kapsel rechts, Hämorrhagieen in dem dritten und vierten Ventrikel. Ausserdem ulzeröse und verruköse Endokarditis an der Aorta, an der Mitralis nur verruköse. Milzinfarkte. Prof. N. W. Petroff, damals Prosektor des Obuchow-Hospital, definierte den Fall als hämorrhagische akute Leptomeningitis.

Bei Roglet findet sich S. 103 als Observation XXIII der Fall von F. Widal et P. Merklen (31), mitgeteilt in der Société médicale des hôpitaux, séance du 24 Novembre 1899. Mann von 32 Jahren. Nach einem apoplektischen Anfall, der keine Lähmungen, wohl aber starke Kopf- und Rückenschmerzen hinterliess, wurde einige Stunden nach dem Anfall die Flexionskontraktur konstatiert. Dieselbe hielt an während der folgenden Tage, wo auch etwas Fieber und leichte Nackenstarre hinzutrat. Syphilis vor 7 Jahren. Plötzlicher Tod am neunten Tage, nachdem noch zwei apoplektiforme Anfälle statt gehabt hatten. Bei der Sektion: zirkumskripter Bluterguss an der Basis cerebri und an der Vorderfläche der Pons, des Bulbus und des Rückenmarks, so weit es sich vom Foramen occipitale aus übersehen lässt. Im Duralsack des Wirbelkanals reichliche Blutung. In den Hirnventrikeln trübes Serum. Oedem der Pia mater cerebralis.

Ebenda (S. 105) teilt Roglet als XXIV. Observation einen Fall von Herrick mit. Subduralblutung mit einem apoplektiformen Anfall. Die Flexionskontraktur wurde nur während des Koma konstatiert, welches mit Perioden, wo das Sensorium klar war, wechselte. Bei der Sektion eine subdurale Blutung links, keine Meningitis.

Endlich finde ich in der deutschen med. Wochenschrift 1905 ein Referat über Foà (32): Zerebrospinalhämorrhagie. Das Referat teilt die im Original enthaltene Krankengeschichte nicht mit und lautet: Abgesehen von der durch Traumen oder Tumoren verursachten Blutung ist Meningealblutung anzunehmen, wenn Apoplexie, Koma, Nackenkontraktur, Kernigs Symptom, Blutgehalt der Zerebrospinalflüssigkeit, Pulsverlangsamung ohne Temperaturerhöhung, Lähmungs- oder Krampferscheinungen vorliegen.

Ich habe 1884 in meinem ersten Ausnahmefall auf das Oedem des Gehirns und der Meningen aufmerksam gemacht, das sich bei der Sektion in einem sonst nicht klaren Fall fand, der geringe Nackenstarre und geringe Kontrakturen in den Knien nach dem Aufsetzen unter hoher Temperatur am letzten Lebenstage dargeboten hatte. Ich habe später im Hospital, vor schon langen Jahren, bei einem Fall von Urämie die Flektionskontraktur in ausgeprägter Weise gesehen. Bei der Sektion fand sich ein so kolossales Oedem der Pia und speziell der Pia spinalis, wie ich mich nicht erinnere, es je wieder gesehen zu haben. Ich bin geneigt, auch hier das hochgradige Oedem der Pia als Ursache des Auftretens der Beugekontraktur anzusehen. Ich entsinne mich nicht, je wieder diese Kontraktur bei Urämie wieder gefunden zu haben, finde aber, dass Shields (33) in einem Falle von Urämie es auch notiert hat. Ebenso

erwähnen P. Sainton und R. Voisin das Vorkommen der Flexionskontraktur bei Urämie. —

Es ist hier der Ort um kurz einen sehr eigentümlichen Fall zu erwähnen, den ich 1896 mit Herrn Dr. Krewer beobachtet habe, und den ich damals als leichte Meningitis spinalis aufgefasst habe. Ein junges Mädchen von 17 Jahren hatte von Anfang Februar bis Mitte März 1896 einen Abdominaltyphus durchgemacht, war danach vollkommen wohl und gesund gewesen. Vom 21. April ab erst unbedeutende, später starke Schmerzen im unteren Teil der Wirbelsäule, so dass sie gegen den 24. April sich legen muss. Am 4. Mai im Hospital Temp. 37,5. Patientin weist Reste von Schnupfen und katarrhalischer Angina auf. Die Kranke liegt auf dem Rücken, doch hält sie die Wirbelsäule so lordotisch, dass man die Hand frei zwischen Wirbelsäule und Bett durchführen kann. Patientin stützt sich auf die Schulterblätter und die Nates, so dass der Rumpf das Bett nicht berührt: also ganz so wie wir es in vereinzelten Fällen von akuter Zerebrospinal-Meningitis gesehen haben, wo Nackenstarre und Opisthotonus übermässig stark ausgebildet sind. Bewegungen des Rumpfes, zumal solcher, wo die Wirbelsäule teilnimmt, vermeidet die Kranke wegen Schmerzen. Im Sitzen sieht man wie Patientin die Wirbelsäule schont, welche immer in Lordose verharrt. Im Liegen hält sie die Beine angezogen und in den Knien flektiert, obgleich sie die Beine schmerzlos strecken kann. Perkussion der Wirbelsäule ist schmerzlos. Gar keine Nackenstarre, gar kein Kopfschmerz. Scharf ausgeprägte Beugungskontraktur in den Knieen im Sitzen, dieselbe verschwindet, wenn Patient mit ausgestreckten Beinen liegt. Patellarreflexe erhöht. Keine Lähmungen, keine Oedeme, uriniert frei, kein Eiweiss, kein Zucker. Lungen und Herz frei, Leber $2^1/_2$ und $3^1/_2$ Fingerbreit über dem Rippenrand, Milz perkutorisch vergrössert, nicht fühlbar wegen Spannung der Muskeln. Unterleib etwas aufgetrieben und gespannt. Leicht verstopft. Es wurden nur trockene Schropfköpfe und Natr. salic. sowie Inf. Senn. angewandt. Am folgenden Tage war Patientin absolut fieberlos und blieb es bis zum Verlassen des Hospitals am 1. Juni. Die hochgradige Lordose war schon am 2. Hospitalstage verschwunden, man konnte die Hand zwischen Bett und Wirbelsäule nicht mehr frei durchschieben, doch schonte Patientin noch die Wirbelsäule. Es war der Kranken schwer und schmerzhaft, sich aus der liegenden Stellung zu erheben, oder sich zu legen, nachdem sie vorher gestanden oder gesessen hatte oder gegangen war. Sie konnte ohne Schmerzen stehen und gehen, hielt aber die Wirbelsäule vollkommen grade, dabei etwas Lordose im Lumbalteil. Die Spannung des Unterleibes hatte auch schon am 2. Tage nachgelassen. Die Kniekontraktur blieb aber sehr scharf ausgeprägt, nur links etwas schmerzhaft. Patellarreflexe erhöht. Perkussion der Wirbelsäule auch an diesem Tage nicht empfindlich. In den folgenden Tagen bis zum 15. Mai schwanden allmählich die Schmerzen in der Wirbelsäule und die Lordose; die Flexionskontraktur schwand, nahm aber in ihrer Intensität ganz langsam ab und war noch angedeutet als Patientin am 1. Juni, sonst gesund, das Hospital verliess, überdauerte also reichlich 2 Wochen alle anderen Symptome. Leider ist die Lumbalpunktion damals unterblieben. —

Ich kann hier hinzufügen, dass Chauffard (51) einen Fall von sezierter eitriger Spinalmeningitis bei Influenza und Pneumonie mitteilt, wo ausser einer allgemeinen Hyperästhesie das einzige grobe auf Meningitis hinweisende Symptom die Flexionskontraktur war. Keine Nackenstarre, die Flexionskontraktur deutlich links, rechts nur angedeutet, auch die Kontraktur in den Ellenbogengelenken nach dem Aufsetzen war vorhanden.

Wenn es sich bei der bisherigen Uebersicht um Affektionen gehandelt hat, bei denen die Pia selbst beteiligt ist, akute und chronische Meningitis, subarachnoïde Blutungen, Oedem der Pia, Meningitis spinalis, so will ich in Folgendem die Fälle aufführen, wo das Auftreten der Flek-



tionskontraktur bei Affektionen konstatiert ist, die nicht eo ipso eine Mitbeteiligung der Pia zur Voraussetzung haben.

Ich habe hier anzuführen, dass vor mehreren Jahren Herr Prof. M. J. Rostowzeff (34) jetzt in Jurjeff-Dorpat, zur Zeit als er Assistent an der chirurgischen Abteilung unseres Hospitals war, mir einen Fall von Tetanus gezeigt hat, der spät in der Rekonvaleszenz die Flexionskontraktur in ganz deutlicher Weise aufwies, als längst die Erscheinungen des Tetanus geschwunden waren. Der Tetanus war gegen den 7. November 1899 bei der Kranken eingetreten, erst zum 14. Dezember waren die tetanischen Krämpfe geschwunden. Mitte Januar 1900 begann Patientin umherzugehen, und als um diese Zeit die Flexionskontraktur konstatiert wurde, war ausser Anämie und einer gewissen Atrophie der Muskeln, namentlich der Beine, nur eine erhebliche Rigidität der Lumbalmuskeln vorhanden; die Rücken- und Nackenmuskeln waren nicht mehr rigid. Die Patellarreflexe waren erhalten. Prof. Rostowzeff meint die Flexionskontraktur durch Reizung der Rückenmarkshäute durch das Tetanusgift erklären zu können. Wir werden später sehen, dass eine andere Erklärung möglich ist.

Dagegen berichtet Roglet p. 20 über den Fall von L. Ombredanne (35), wo in einem frühen Stadium des Tetanus bei einem Kinde die Flexionskontraktur nicht gefunden wurde. Es war die Frage aufgeworfen worden, ob nicht eine Zerebrospinal-Meningitis vorliegt. In der Folge erwies sich der Fall in der Tat als Tetanus.

Was den Gehirnabszess anbetrifft, so finden sich unter meinen Fällen von sekundärer Meningitis vier Fälle mit Gehirnabszess.

In dem ersten dieser Fälle, im Anschluss an chronische tuberkulöse Pneumonie, ist für den ersten Hospitalstag die Abwesenheit der Flexionskontraktur, trotz starker Kopfschmerzen und bereits vorhandener Nackenstarre und Fieber, ausdrücklich notiert. Nach vier Tagen trat auch die Flexionskontraktur hinzu, bei der Sektion eitrige Basilarmeningitis neben einem Abszess im linken Okzipitallappen. — Im zweiten Fall war die Flexionskontraktur zwei Tage vor dem Tode neben der Nackenkontraktur nur angedeutet. Es fand sich eitrige Basilarmeningitis, Abszess des rechten Temporallappens, chronische Tuberkulose beider Lungenspitzen. Der dritte Fall war ein Abszess im rechten Temporallappen mit diffuser eitriger akuter Meningitis nach Otitis media und Osteomyelitis purulent. ossis petrosi et ossis temporis. Die Patientin wurde bewusstlos ins Hospital gebracht, nachdem sie seit zwei Wochen schwerhörig war, und nachdem sie Tags zuvor mit grosser Fieberhitze erkrankt war. Sie hatte jetzt, also zu Ende des ersten Krankheitstages, Nackenkontraktur, ausgesprochene Flexionskontraktur; die Sehnenreflexe vorhanden. Nach drei Tagen starb sie; am Todestage fehlte die Flexionskontraktur fast ganz. Die Sektion ergab den obigen Befund. — Der vierte Fall verltef vollkommen unter dem Bilde einer akuten Meningitis. Das 11jährige Mädchen wurde mit Schnupfen und den Zeichen eines pneumonischen Herdes im rechten Unterlappen aufgenommen. Am zweiten Hospitalstage trat Erbrechen ein und am folgenden Tage waren bereits unter hohem Fieber Nackenstarre, Geradestellung der Wirbelsäule und die Flexionskontraktur vorhanden. In den nächsten Tagen noch eine gewisse Besserung mit einigem Nachlass des Fiebers, aber am elften Tage der Meningitis Tod, nachdem Unbesinnlichkeit und Bewusstlosigkeit hinzugetreten waren. Die Kniekontraktur war bis zuletzt scharf ausgeprägt. Die Sektion ergab chronische Tuberkulose des rechten Unterlappens, Vereiterung tuberkulöser Bronchialdrüsen, metastatische Abszesse im linken Frontal- und Okzipitallappen und im rechten Temporallappen. Eitrige akute Basilarmemingitis.

Diese vier Fälle von Gehirnabszess sind, soweit sie zur Kognition gekommen sind, unter dem Bilde der akuten Meningitis verlaufen. Roglet führt (S. 36 und S. 106) Klippel an, der einen Fall beobachtet hat, wo während des Lebens alle Zeichen einer akuten Meningitis, darunter auch die Flexionskontraktur, vorhanden

waren und wo sich bei der Sektion ein grosser Gehirnabszess mit sterilem Eiter ohne jede Spur von Meningitis fand. In einer anderen Beobachtung von Klippel (38) fand sich ein Hirnabszess mit eitriger Meningitis. Ebenda (S. 96) teilt Roglet eine Beobachtung von Lereboullet (39) mit: ein Abszess des rechten Temporallappens (möglicherweise nach Otitis), der unter meningitischen Erscheinungen beobachtet wurde; die Flexionskontraktur fehlte beim Eintritt — wo Nackenstarre schon vorhanden war — und zeigte sich erst am letzten Lebenstage. Bei der Sektion eitrige Meningitis und Abszess.

Prof. Dr. Schultze (36) sagt gelegentlich der Differentialdiagnose zwischen Gehirnabszess und Meningitis, dass beim Abszess gewöhnlich Nackensteifigkeit sowie Rückensteifigkeit, das Kernigsche Symptom, sowie Hyperästhesien fehlen.

Frl. Dr. M. D. Chanutina (37) hat aus unserem Hospital einen Fall von Kleinhirntumor veröffentlicht, in welchem ohne Mitbeteiligung der Pia die Flexionskontraktur vorhanden war. Patientin konnte zurzeit als die Kontraktur konstatiert wurde nur mit stark nach hinten zurückgelegtem Kopf sitzen. Zur selben Zeit konnte sie noch gehen, wenn sie sich mit den Armen auf ein auf Rollen laufendes Tischchen stützte. Als sie nach acht Monaten starb, fand sich neben dem Kleinhirntumor ein starker Hydrocephalus internus. Der Kleinhirntumor, ein Gliom, ging vom unteren Wurm aus und verbreitete sich auf die anliegenden Teile beider Kleinhirnhemisphären. Die Pia erwies sich gesund. — Ob die Flexionskontraktur in den späteren und letzten Monaten der Krankheit noch vorhanden war, ist nicht bekannt, wie auch Frl. Dr. Chanutina mir mündlich mitgeteilt hat.

Auch Bull beschreibt einen tuberkulösen Tumor des Kleinhirns ohne Meningitis, bei dem die Flexionskontraktur vorbanden war. Ich erlaube mir aber darauf aufmerksam zu machen, dass er das gleichzeitige Vorhandensein von spärlichen miliaren Tuberkeln in der Pia des Kleinhirns oberhalb der Geschwulst angibt. Auch Roglet (S. 30) macht auf diesen Umstand aufmerksam. Tatsache ist nun, dass einzelne Fälle, welche durchaus unter dem Bilde der gewöhnlichen tuberkulösen Meningitis mit Flexionskontraktur verlaufen, bei der Sektion sich vielmehr als eine Tuberculosis piae, denn als tuberkulöse Meningitis präsentieren. So geringfügig sind die eigentlich entzündlichen Erscheinungen [1]) Die Aussaat der miliaren Tuberkeln in der Pia kann dabei unter Umständen eine ganz spärliche sein.

Beide Fälle sind jedenfalls in bezug auf das Vorhandensein der Flexionskontraktur ohne grobe Beteiligung der Pia eine grosse Ausnahme.

Eine besondere Besprechung verdienen die Fälle von Otitis und Sinusthrombose. Ich habe 1884 als vierten Ausnahmefall schon eines 13 jährigen Mädchens mit linksseitiger Otitis und Karies des Felsenbeines Erwähnung getan, das während zwölf Tagen mit meningitischen Erscheinungen beobachtet wurde, und bei welchem immerfort die Flexionskontraktur vorhanden war. Die Sektion ergab eine umschriebene, der Karies entsprechende Pachy- und Leptomeningitis und Thrombose des Sinus petrosus. — Ich habe höher oben gelegentlich der Fälle von Hirnabszess noch einen Fall von Otitis und Osteomyelitis ossis petrosi et temporalis, Gehirnabszess und Meningitis, angeführt, in dem das Symptom vorhanden war. Bull dagegen beschreibt einen Fall von Otitis und Thrombose des linken Sinus transversus, in dem keine Meningitis und doch die Flexionskontraktur vorhanden war. Immerhin fanden sich in der hinteren Schädelgrube einige Esslöffel Serum, nur einzelne punktförmige Ekchymosen in den weichen Hirnhäuten, besonders an der Basalfläche des Stirnlappens. — Ich besitze noch weitere sechs Fälle von Meningitis nach Sinusthrombose. In einem

1) Das war z. B. der Fall in der Beobachtung von Dr. Pendin und Christiansen, der oben mitgeteilt ist.



nicht sezierten Falle fanden sich während der letzten zwölf Lebenstage hohes Fieber, starke Kopfschmerzen und sehr bald auch Nackenstarre und Kniekontraktur. Von den übrigen fünf Fällen fehlte in zwei die Kniekontraktur, aber das eine Mal wurde 8 Stunden vor dem Tode und das andere Mal 18 Stunden vor dem Tode bei schon eingetretener Resolution der Glieder untersucht.

Somit habe ich im ganzen acht Fälle; bei allen war eitrige Meningitis zugegen (sieben seziert, im achten Falle tagelang schwere Meningitiszeichen), bei zwei Fällen fehlt die Flexionskontraktur, doch unter Umständee, wo dieses Fehlen fast die Regel ist. Nach meinen Erfahrungen muss ich also sagen, dass wenn bei Otitis und Mastoïditis die Flexionskontraktur vorhanden ist, auch die Meningitis schon eingetreten ist.

Netter führt in seiner dritten Arbeit (S. 11) zwei Fälle von Sinusthrombose an, in denen er viele Symptome von Meningitis, la plupart des symptômes de la méningite, aber nicht das Kernigsche Symptom fand. Bei der Sektion fand sich keine Meningitis neben der Sinusthrombose.

A. M. Lewin (Bjelostok) hatte drei Fälle von Meningitis nach Otitis, wo die Flexionskontraktur fehlte; ein Fall davon war vielleicht ein Hirnabszess. Passow (40) gibt für seinen Fall von perisinuösem Abszess und Sinusthrombose das Vorhandensein der Flexionskontraktur an. Sie war sehr schwach vorhanden und am Tage nach der zweiten Operation geschwunden. Der Ausgang war Heilung nach Operation. Eichhorst gibt an der Eingangs erwähnten Stelle kurz an, dass die Flexionskontraktur auch bei Sinusthrombose angetroffen werden kann.

Jensen (41) spricht sich in seinen Erfahrungen über Hirnsinusthrombose nach Mittelohreiterung (S. 240) dahin aus, dass „durch Fernwirkung auf die Arachnoïdes schwere meningitische Erscheinungen ausgelöst werden können (Unruhe, Schwindel, Brechneigung, Delirien, Schwerbesinnlichkeit, Nackensteifigkeit, Kernigsche Flexionskontraktur), ohne dass mehr wie eine Hyperämie oder seröse Durchtränkung der weichen Hirnhäute besteht". — Er betont, dass diese Reizerscheinungen bei ihrem ersten Auftreten als letzte Mahnung zum Handeln zu gelten haben zu einer Zeit, wo noch Hoffnung möglich. Im einzelnen führt er vier Fälle von Sinusthrombose an, in denen das Vorhandensein der Flexionskontraktur ausdrücklich notiert ist. In dem ersten dieser Fälle fand sich bei der Sektion die Pia sehr ödemätos an der Basis, besonders um das Chiasma stark verfärbt, aber gut durchscheinend und klar, nirgends an ihr eine Spur von Eiter. In dem zweiten Falle die Pia beiderseits leicht sehnig getrübt und verdickt. Kein Oedem. Linkes Kleinhirn leicht adhärent an der hinteren Felsenbeinwand. Dura dicht unter der oberen Kante des linken Felsenbeins etwa bohnengross perforiert, an der zerebralen Fläche rings um diese Perforation mit etwas Eiter und fibröser Auflagerung versehen. Arachnoïdea hier adhärent, rings herum völlig klar und durchscheinend. Im dritten Fall Pia ödematös, etwas sehnig getrübt, mit der Dura an der Konvexität verwachsen. Rechtes Kleinhirn an der hinteren Felsenbeinwand leicht verwachsen. Hirn und Hirnhaut im übrigen überall ohne besondere Veränderungen. Im vierten Fall die Arachnoïdes an der Konvexität ödematäs, an beiden Seiten leicht eitrig infiltriert, an der Basis dick mit Eiter belegt und infiltriert.

Ebenso wie die Sinusthrombose verlangt der Abdominaltyphus und das Fehlen eventuell Vorkommen des Kernigschen Symptoms bei demselben eine besondere Besprechung.

Netter hat gleich in seiner ersten Arbeit in einer Anmerkung einen Fall von zweifellosem sezierten Abdominaltyphus mitgeteilt, der während des Lebens ausser den Typhussymptomen auch die Flexionskontraktur aufwies, ohne dass andere Meningitissymptome zugegen gewesen wären. Bei der Sektion fand sich beides,



sowohl Abdominaltyphus als eitrige Meningitis. Er selbst schildert ihn in seiner zweiten Arbeit (S. 5) ausführlich, und Roglet hat ihn als Observation I S. 66 in seine Arbeit aufgenommen. Später, 1900, machte Netter seine alsbald zu besprechenden Angaben über das Vorkommen des Kernigschen Symptoms bei Typhus abdominalis. — Dieulafoy teilt S. 345 einen Fall mit, der einen Arzt betrifft. Es waren sowohl alle Zeichen des Typhus (Boseolae, positive Widalsche Reaktion), wie auch die Zeichen der Zerebrospinalmeningitis, einschliesslich das Kernigsche Zeichen, vorhanden. Der Fall ging in Heilung aus. Was die zwei Fälle von Abdominaltyphus bei Cippolino und Maragliano anbetrifft, bei denen das Kernigsche Symptom vorhanden war, so sind sie nach Roglets Schilderung S. 107 so wenig überzeugend in bezug auf die Typhusdiagnose, dass wir sie hier übergehen können. Der dritte Fall bei Cippolino und Maragliano, der eine Pneumonie betrifft mit Kernigschem Symptom, war zweifellos eine Pneumonie mit Meningitis; starke Nackenstarre, Miosis, träge Pupillen, intermittierende Delirien, Kernigs Symptom. Alle drei Fälle blieben am Leben.

Sainton und Voisin drücken sich laut Referat im russkij Wratsch über die hier in Rede stehende Frage folgendermassen aus: „Bei anderen Infektionskrankheiten (ausser Meningitis) wird das Kernigsche Symptom selten beobachtet, vorzugsweise bei denjenigen Formen von Typhus und Lungenentzündung, in welchen eine Reizung der Hirnhaut vorhanden ist.“

A. M. Lewin (Bjelostok) führt einen Fall von Abdominaltyphus an, wo vor dem Tode Meningitis hinzutrat, die Flexionskontraktur aber fehlte. — Zelinski sah zuweilen bei Typhus die Flexionskontraktur (zwei Fälle; — unter wie vielen Typhen ist nicht gesagt), ebenso sah er sie in zwei Fällen von Lungenentzündung (zwei Fälle, ebenfalls nicht, gesagt unter wie vielen) und in einem Falle von Sonnenstich; in allen diesen Fällen waren die Kranken bewusstlos; er erklärte die Flexionskontraktur hier durch Reizung der Hirnhäute.

Ich selbst muss im Laufe der Jahre wohl unzählige Fälle von Abdominaltyphus und allen möglichen anderen akuten Infektionskrankheiten auf das Vorkommen der Flexionskontraktur ein- bis zweimal geprüft haben, wenn der Verdacht auf Meningitis irgend wach wurde, bin aber in meiner Ueberzeugung von der diagnostischen Bedeutung derselben für Meningitis nicht irre geworden, und habe nur eine einzige Erinnerung von dem Vorkommen der Kontraktur bei Typhus.[1] Infolge der kurzen Mitteilung von Dr. Paul Wennagel im Archiv für klinische Medizin habe ich aber eine systematische Untersuchung vorgenommen, von der später noch die Rede sein soll, und sind dabei 103 Abdominaltyphuskranke, 27 Männer, 76 Frauen, je einmal in den verschiedensten Stadien der Krankheit untersucht worden. Unter diesen 103 Abdominaltyphuskranken fand sich einmal das Kernigsche Symptom an einem jungen Mann von etwa 16—18 Jahren, und als dieser etwa fünf Tage nach der Untersuchung starb, fand sich bei der Sektion neben dem zweifellosen Abdominaltyphus eine chronische Leptomeningitis.

Dieser Kranke befand sich im Obuchow-Männerhospital und als ich dort den Kranken mit Herrn Dr. J. Iversen am 14. Juli 1906 sah, fand sich in der Rückenlage eine zweifellose Flexionskontraktur beider Beine, etwa im Winkel von 135° zwischen Unter- und Oberschenkel; nach Aufsetzen mit aus dem Bett heraushängenden Beinen liess sich das rechte Bein vollständig, das linke nur unter Schmerzen, aber zuletzt doch vollständig strecken. Die sonstige Besichtigung ergab ohne weiteres die Richtigkeit der von anderer Seite gestellten Diagnose eines Abdominaltyphus in der dritten Woche in schwerem Zustande. Am andern Morgen besuchte ich den Kranken mit dem stellvertretenden Chefarzt Dr. N. M. Iwanoff noch einmal. Der Allgemeinzustand war noch schwerer, starke Benommenheit, in der Rückenlage hatte er die

1) Der weitere Verlauf und Ausgang des Falles ist mir nicht erinnerlich.



Flexionskontraktur ganz zweifellos. Nach Aufsetzen mit heraushängenden Beinen, was aber bei dem schweren Zustande nur für Augenblicke möglich war, war es nicht möglich, die Beine ohne weiteres zu strecken. Der Versuch, die Beine unter einiger Kraftanstrengung zu strecken, konnte nicht zu Ende geführt werden. Herr Dr. Iwanoff benachrichtigte mich brieflich nach der Sektion von dem Befunde einer chronischen Leptomeningitis neben Abdominaltyphus. — Im übrigen fanden sich unter den 27 Männern zwei, bei denen sich eine kleine Spannung im Knie zum Schluss der Streckung ergab, die bei dem einen Kranken aber, wie ausdrücklich angegeben ist, überwunden werden konnte. Beide Kranken waren seit Wochen bettlägerig, der eine vier Wochen, der andere im Rezidiv; offenbar war durch das lange Bettliegen mit gebeugten Knieen eine gewisse organische Retraktion der Muskeln und Sehnen zustande gekommen, die wir selbstverständlich nicht als Kernigs Symptom auffassten. An einem Kranken fand sich eine Ankylose in den Kniegelenken. — Unter den 76 abdominaltyphösen Frauen fanden sich drei, bei denen bei voller Streckung Schmerzen angegeben wurden, bei einer ist dabei ausdrücklich notiert, dass der rechte Winkel zum Rumpf fast vollkommen erreicht war, als die Streckung im Knie unter Schmerzen vollständig gelang. Bei einer vierten Kranken fand sich etwas Widerstand im Sitzen und Liegen, doch liessen sich die Beine vollkommen strecken bei einem rechten Winkel zum Rumpf. In einem fünften Falle fand sich in der beginnenden Rekonvaleszenz eine gewisse Rigidität in den Kniegelenken selbst, ähnlich wie bei den zwei Männern. Dass unter diesen Umständen von einem Kernigschen Symptom nicht die Rede war, ist klar.

Im Herbst dieses Jahres 1906 habe ich, nachdem ich durch die Dissertation von Herrn Dr. Wennagel auf Netters Untersuchungen an Typhuskranken aufmerksam geworden war, noch weitere 65 abdominaltyphuskranke Frauen mit peinlicher Aufmerksamkeit im Liegen und, soweit möglich, im Sitzen untersucht, 5 davon 3 bis 10 Tage nacheinander, während sie sich auf der Höhe der nervösen Erscheinungen befanden, und sehr schwer waren; bei keiner habe ich die Flexionskontraktur wahrnehmen können.

Bei 5 von diesen 65 Frauen fanden sich Schmerzäusserungen bei voller Streckung: bei 2 starkes Spannen im Knie bei der Streckung; die eine Kranke hatte bereits 10 Wochen, die andere 13 Wochen darniedergelegen; bei letzterer auch deutliche Rigidität in den Kniegelenken selbst, so dass die Beine im Liegen nicht absolut frei gestreckt werden konnten. Bei einer Frau endlich liess sich links das Bein absolut frei strecken, während rechts die Streckung nicht vollständig durchgeführt werden konnte wegen eines osteomyelitischen Herdes im oberen Teil der rechten Tibia.

Im ganzen sind somit 168 Abdominaltyphuskranke (27 Männer und 141 Frauen) auf die Flexionskontraktur mit negativem Erfolg untersucht worden; dabei fand sich nur eine Ausnahme, — der oben erwähnte junge Mann mit Leptomeningitis chronica.

Ich könnte nach diesem Resultat meinerseits jede Diskussion darüber, ob beim Abdominaltyphus die Flexionskontraktur vorkommt, für abgeschlossen erklären, wenn nicht Netter (11a) auf dem XIII. internationalen Kongress 1900 in Paris Mitteilungen über die Flexionskontraktur bei Typhus abdomin. gemacht hätte, die, wie gesagt, erst während der Ausarbeitung dieser Arbeit zu meiner Kenntnis gekommen sind. Netter geht von dem Vorkommen voll entwickelter eitriger Meningitis bei Abdominaltyphus, wovon er 13 Fälle hat, und von dem sogenannten Meningotyphus aus, also von Fällen von Abdominaltyphus, die meningitische und namentlich spinale Zeichen als Komplikation aufweisen und fragt sich, ob sich diese Fälle nicht mit Hilfe des Kernigschen Symptoms auffinden lassen. Er bejaht diese Frage und findet die Flexionskontraktur:



in der Hospitalpraxis	1898:	2 Mal	unter	48 Fällen,	also	in	4,2	pCt.
	1899:	23 „	„	168 „	„	„	13,6	„
	1900:	16 „	„	88 „	„	„	18,1	„
in der Stadtpraxis .	1899—1900:	3 „	„	9 „	„	„	33,3	„
	im ganzen:	44 Mal	unter	313 Fällen,	also	in	14,0	pCt.

Netter bringt diese Fälle von Abdominaltyphus mit Kernigschem Symptom in eine gewisse Verbindung mit dem Vorkommen von Zerebrospinalmeningitis in jenen Jahren in Paris und findet ihre Prognose sehr viel schwerer als für die Fälle ohne Kernigsches Symptom. Sein Résumé lautet; La fièvre typhoïde peut présenter des formes dites spinales méningitiques correspondant habituellement à une localisation du bacille d'Eberth sur les méninges.

Ces formes méningitiques peuvent être reconnues de bonne heure par la présence du signe de Kernig.

Elles infligent habituellement une plus grande gravité. La proportion des décès et des rechutes est à peu près trois fois plus élevée que dans les autres fièvres typhoides.

Les cas de fièvre typhoide à forme méningitique sont plus communs au moment des épidémies de méningite cérébrospinale.

Der persönlichen Liebenswürdigkeit A. Netters verdanke ich auch die Kenntnis der Thèse de Paris von E. Dabout (48), eines Schülers Netters, vom Jahre 1901. Sie kommt ganz wesentlich zu denselben Resultaten wie Netter selbst.

Diesen sehr interessanten Mitteilungen von Netter und Dabout, sowie den Ausführungen Curschmanns (49) über Meningitis bei Typhus, kann ich nur entgegenhalten, dass hier in Petersburg eitrige Meningitis bei Typhus eine äusserste Seltenheit ist. Ich habe trotz der übergrossen Zahl von Typhuskranken, die unser Hospital passieren, im Augenblick keinen einzigen Fall in deutlicher Erinnerung. Ebenso ist uns der sogenannte Meningotyphus eigentlich nur literarisch bekannt. Von sehr grossem Wert ist es mir gewesen, vom Prosektor des Obuchow-Hospital, Herrn Dr. A. N. Ssokoloff, folgende Ziffern zu erhalten. Es sind in unserem Hospital seziert worden Abdominaltyphus:

	Männer	Frauen
1903	93	31
1904	70	22
1905	218	63
	381	116
zusammen:	497.	

Für das laufende Jahr 1906 macht die Zahl der sezierten Abdominaltyphösen auch bereits 100 und mehr aus. Herr Dr. Ssokoloff hat bei diesen 600 Sektionen von Abominaltyphus keinen einzigen Fall von akuter Meningitis gesehen. Es müssen also wirkliche epidemiologische Unterschiede gegen Paris und gegen Hamburg stattfinden. Auf letzteres beziehen sich ja hauptsächlich die Mitteilungen von Curschmann.

Was die Hauptfrage anbetrifft, ob die Flexionskontraktur bei Gesunden und bei anderen Kranken in irgend nennenswerter Häufigkeit vorkommt, so kann ich darauf auch jetzt ebenso wie 1884 mit nein antworten. An dem aufrecht sitzenden Menschen können die Beine im Knie gestreckt werden, solange als der Winkel zwischen Oberschenkel und und Rumpf nicht zu einem spitzen wird. Es sind verschwindend seltene Ausnahmen, wo das Symptom gefunden worden ist bei anderen Krankheiten als bei Meningitis und bei anderen akuten und chronischen Pia-



Affektionen, — und wo es gefunden worden ist, in der Rekonvaleszenz von Tetanus (Prof. Rostowzeff), bei einem Kleinhirntumor (Dr. Chanutina), Sonnenstich (Dr. Zelenski), bei Gehirnabszess ohne Meningitis (Klippel), da sind das eben Ausnahmen, die zur Aufklärung der Pathogenie des Symptoms in Zukunft wohl einer genaueren Analyse bedürfen. Es versteht sich von selbst, dass alle Fälle, wo Affektionen des Kniegelenks selbst vorliegen, mit Einschluss von blosser Rigidität in den Geweben, wie ich sie oben nach langem Bettliegen angeführt habe, bei strafferem Oedem der Beine, bei Entscheidung dieser Frage garnicht in Betracht kommen. In Betracht kommt höchstens das zuweilen vorhandene mehr oder weniger schmerzhafte Spannen in den Beugemuskeln, wenn die Unterschenkel im Knie bei vollkommener oder nahezu vollkommener rechtwinkliger Haltung des Femur zum Rumpf der vollen Streckung zugeführt werden. So viel ich gesehen habe, gelingt diese Streckung bei gutem Willen des Patienten und bei eventuell etwas Druck von oben wohl immer. Es ist diese Erscheinung als physiologisch so bekannt, dass offenbar weder ich noch die anderen unten angeführten Beobachter sie zu der Flexionskontraktur gerechnet haben. Ebenso bekannt ist, dass, wenn man die Beugung des Oberschenkels zum Rumpf noch weiter führt, so dass der Winkel zwischen Oberschenkel und Rumpf ein spitzer wird, dass dann mit wenigen Ausnahmen (Clowns, Kinder) die Unterschenkel gegen die Oberschenkel nicht mehr in voller Streckung erhalten werden können, sondern unter sich einen stumpfen Winkel bilden. Aber diese Erscheinung, so wenig wie das oben erwähnte Strammen in den Beugern, bildet ja nicht die Flexionskontraktur, wie ich sie 1884 und jetzt wieder beschrieben habe. Diese tritt eben ein, wenn man von der gestreckten Haltung des Oberschenkels ausgeht, schon bei Annäherung an die rechtwinklige Haltung des Femurs zum Rumpf, und spätestens wenn diese für das Augenmaass erreicht ist, und prägt sich ausserdem in den Fällen, wo sie typisch ist, in einem Grade von Beugung des Unterschenkels zum Oberschenkel aus, der entfernt nicht verglichen werden kann mit jener von vielleicht nicht absolut ausgeglichener Beugung, die bei dem physiologischen Strammen zuweilen nachbleibt. Die von mir beschriebene Flexionskontraktur kommt ganz bestimmt nicht „bei Gesunden" vor, auch nicht in erwähnenswerter Anzahl bei andern Kranken, als den oben genannten. — Gewiss kann man im Einzelfall streiten, ob Spuren oder Andeutungen der Flexionskontraktur vorhanden sind oder nicht, aber ich kann versichern, dass am Krankenbette nur sehr selten bei uns ernste Zweifel bestanden haben, ob wir im vorliegenden Fall es schon mit einer pathologischen Erscheinung oder nur mit einem rein physiologischen Verhalten der Unterextremitäten zu tun hatten. So gross ist selbst für die geringen Grade der Kontraktur, also etwa ein Winkel im Knie um 150° herum oder mehr 160, 170°, der Unterschied von der Norm. —



Für die Fälle, wo die Kontraktur scharf und deutlich vorhanden ist, also bei einem Winkel im Knie zwischen 90° und 135° bis 150°, ist ein Zweifel, ein Streit überhaupt nicht möglich. — Für die Untersuchung in der Rückenlage will ich gern zugeben, dass, wenn die Streckung im Knie vollkommen ist, noch ehe die Beugung des Oberschenkels zum Rumpf vollständig den rechten Winkel erreicht hat, also etwa 100° beträgt, dass ich in diesem Fall die Flexionskontraktur als nicht vorhanden betrachte. — Sie tritt, wenn vorhanden, ein, ehe der rechte Winkel ganz erreicht ist. — Die Berechtigung auch nur geringe oder nur angedeutete Grade von Kontraktur, also Contrakturen mit einem Winkel im Knie von etwa 150 bis 160—170°, am Krankenbett als mitentscheidend anzusehen, und sie, wie ich es oben getan habe, in der Statistik mitzurechnen, liegt in den Umständen, unter denen sie beobachtet werden; es ist eben ein Krankheitsbild da, welches eine Meningitis vermuten oder annehmen lässt, und welche Bedeutung hier die schwache oder nur angedeutete Kontraktur unter Umständen hat, davon haben wir uns genügend überzeugt. Auch haben wir so oft die Entwickelung von noch gar nicht vorhandener Kontraktur zu ihrer Ausprägung von Tag zu Tag beobachtet, oder umgekehrt ihr ganz langsames völliges Verschwinden in der Rekonvaleszenz, dass es ganz absurd gewesen wäre, die schwachen Grade nun nicht mehr der Flexionskontraktur zuzurechnen. Bei dem Streit, ob Kernigs Contraktur auch bei Gesunden und anderen Krankheiten vorkommt, handelt es sich ausserdem gar nicht um diese leichtesten Grade von Kontraktur, sondern man will (Wennagel) ein „einwandfreies" Kernigsches Symptom gefunden haben. Nun, dieses ist sicher nicht der Fall.

Ich habe, wie schon oben angeführt, nach Lektüre der Wennagelschen Mitteilung im Deutschen Archiv mich die Mühe nicht verdriessen lassen noch einmal 303 ganz beliebige Kranke, Männer und Frauen ohne jede Auswahl, durchzugehen. Die Kranken wurden sämtlich auf dem Bett, also bei weicher Unterlage untersucht, teils im Sitzen, teils im Liegen, denn, wo bei einer dieser Prozeduren die volle Streckung ohne weiteres möglich war, konnte von Kernigs Symptom nicht die Rede sein. Ich habe, da die Meinung ausgesprochen ist, die Flexionskontraktur komme bei Männern häufiger vor als bei Frauen, 102 Männer im Obuchow-Männer-Hospital unter liebenswürdiger Führung von Herrn Dr. J. J. Jwersen kontrolliert. Ueber die 27 Typhösen und den Befund einer Flexionskontraktur ist schon oben gesprochen. Unter den übrigen 75 Fällen Männer fand sich eine Influenza-Pneumonie bei einem Alkoholiker, die eine gewisse Spannung bemerken liess, die Streckung gelang aber unter Schmerzen, ebenso wurde bei einer croupösen Pneumonie eine kleine Spannung bemerkt. Bei vier weiteren Fällen (Vitia cordis und Nephritis) waren mehr oder weniger starke Oedeme vorhanden, die eine gewisse Spannung bewirkten. Unter den 75 Fällen fand sich somit kein



Fall von Flexionskontraktur und unter den 102 Männern überhaupt nur ein Fall, wo sie vorhanden war, der obige Fall bei Typhus.

Unter 201 Frauen befanden sich die obenerwähnten 76 abdominaltyphösen Frauen. Bei den übrigen 125 Frauen fand sich einmal eine richtige Flexionskontraktur. Es war ein Fall von Spondylitis lumbalis ohne Lähmung der Beine. Die Erklärung für die Flexionskontraktur in einer Meningitis spinalis zu finden lag auf der Hand. — In einem Fall von Tumor cerebri gelang die Streckung mit starken Schmerzen. Bei je einem Fall von Carcinoma renis, Peritonitis tuberculosa, Myokarditis, Fibromyoma uteri (hatte sehr lange im Hospital gelegen und hatte eine gewisse Steifheit in den Gelenken), Marasmus senilis, Nephritis chronica (beide letztere mit einer gewissen Rigidität in den Kniegelenken selbst) gelang die Streckung unter Schmerzen. Bei 4 Fällen waren rheumatische und arthritische Knieaffektionen vorhanden. Bei allen diesen 11 Fällen konnte somit von einer Flexionskontraktur nicht die Rede sein. — Im Herbst 1906 habe ich dann noch weiter die oben angeführte zweite Serie von 65 abdominaltyphösen Frauen und 22 zum Teil ältere, sehr fettleibige „schwerfällige" Männer in meiner Privatambulanz mit negativem Erfolge untersucht. Bei einem dieser Männer (67 Jahre alt, sehr fettleibig) konnten bei 100° im Hüftgelenk die Beine noch gestreckt werden. — Im Ganzen fanden sich unter 390 Fällen, 124 Männern, 266 Frauen, zwei Fälle von Flexionskontraktur, das eine Mal bei einem Abdominaltyphus mit später anatomisch nachgewiesener chronischer Leptomeningitis, das andere Mal in einem Falle von Spondylitis lumbalis mit gewiss möglicher Meningitis spinalis.

Was die anderen Autoren anbetrifft, die sich über das Vorkommen der Flexionskontraktur oder deren Fehlen bei Nicht-Meningitis-Kranken geäussert haben, so steht obenan Netter, der in seiner zweiten Arbeit p. 3 angibt, sie bei Kindern mit Typhus, bei Pneumonien (mit Delirien), bei akutem Gelenkrheumatismus, bei Herpes Zoster, bei organischen Nervenkrankheiten und bei Neurosen gesucht und nicht gefunden zu haben. Sie fand sich nur bei Meningitis. Erst 1900 machte Netter seine obigen Angaben über das Vorkommen der Kontraktur bei Typhus. Roglet gibt von eigenen Beobachtungen nur an, dass er die Flexionskontraktur bei 5 Typhuskranken (p. 35) und bei einer gewissen Zahl von Gesunden (p. 60) nicht gefunden hat. — Herrick (Referat im Wratsch und bei Roglet) fand die Flexionskontraktur keinmal bei 25 Gesunden und zweimal unter 100 Kranken[1]); in dem einen dieser Fälle fand sich eine subdurale Blutung — Kernigs Symptom nur während des Koma — und in dem andern hatte die Kranke auf der einen Seite eine gonorrhoïsche Gonitis und liess infolgedessen instinktiv auf der andern Seite das Bein nicht strecken. — In einem Falle Herricks mit Hirnerscheinungen fand sich das Symptom nicht; der weitere Verlauf zeigte, dass es sich in der Tat nicht um Meningitis, sondern um ein Erysipelas faciei handelte.

1) Von diesen 100 Kranken sagt Roglet: 100 malades, atteints d'affections diverses et présentants des symptômes cérébraux.



Von den zwei Fällen von Typhus und dem einen Falle von Pneumonie, in welchen Cipollino und Maragliano die Flexionskontraktur gefunden haben, ist schon oben die Rede gewesen. Die beiden Fälle von Typhus sind aber diagnostisch nicht einwandsfrei, und die Pneumonie war unzweifelhaft schon mit Meningitis kompliziert (Ref. nach Wratsch und Roglet).

Nach T. Galli lässt sich die Flexionskontraktur bei anderen Erkrankungen als Meningitis nicht nachweisen; als Ausnahme zitiert er den Fall von subarachnoïdaler Blutung von Widal und Merklen.

A. M. Lewin (Bjelostock) drückt sich hinsichtlich des Vorkommens der Flexionskontraktur bei Nicht-Meningitischen folgendermassen aus: „Man kann eine schwache Andeutung des Kernigschen Zeichens in der Tat bei Gesunden, besonders bei sogenannten Nervösen erhalten, doch ist dazu nötig, dass der Oberschenkel stärker gebeugt werde bis zu einem spitzen Winkel in bezug auf den Rumpf. In dieser Beziehung decken sich meine (Lewins) Beobachtungen mit denen Bulls. Das richtige Kernigsche Zeichen als ausgesprochene Kontraktur der Flexoren habe ich nie gefunden (sc. ausser bei Meningitis), selbst nicht bei Vorhandensein sogenannter Hirn- oder meningealer Erscheinungen. Es versteht sich von selbst, dass man auf Fehlen des in Rede stehenden Symptoms eine Meningitis nicht ausschliessen kann."

Castorino (42) gibt an, dass er selbst die Flexionskontraktur in nicht meningitischen febrilen Zuständen niemals gesehen habe.

Shields (33) fand unter 100 nicht meningitischen Kranken fünfmal das Kernigsche Zeichen positiv; zweimal doppelseitig bei einem Fall von Urämie und bei einem Typhus, in beiden in der Rekonvaleszenz wieder verschwindend, und dreimal einseitig, bei zwei rechtsseitigen Hemiplegieen und bei einem Typhus. (Im selben Referat finde ich, dass Clark (43) drei Fälle von Meningitis, einen von akuter Cerebrospinal-Meningitis und zwei von tuberkulöser Meningitis mitgeteilt hat, bei denen das Kernigsche Zeichen nicht vorhanden war).

Wie schon erwähnt, verschaffte ich mir während dieser Arbeit die Inauguraldissertation von Herrn Dr. P. Wennagel, auf welche hin er im deutschen Archiv für klinische Medizin die beiden Aeusserungen getan hat, dass er ein „einwandfreies" Kernigsches Symptom 46mal unter 291 „wahllos" untersuchten Fällen gefunden habe, (ich schliesse seine 9 Meningitiskranken aus) und dass daher inbezug auf die Beugekontraktur im Knie „keiner Krankheit eine bevorzugte Stellung eingeräumt werden kann." — Wie ich es erwartet habe, sehe ich nun bei Lektüre der Dissertation, dass es sich in der Tat bei Wennagel um ein grosses Missverständnis handelt.

Nachdem er anfangs die entsprechenden Abschnitte aus meiner Arbeit wörtlich abgedruckt hat, schreibt er p. 16 folgendes:

„Bevor ich diese Frage" — (was man als schwaches Kernigsches Symptom betrachten soll) — „beantworte, möchte ich hervorheben, dass, wenn auch nicht Kernig selbst, so doch spätere Autoren" — die aber Dr. Wennagel nicht nennt — „das Kernigsche Symptom folgendermassen präzisieren:

„„Nicht nur entsteht eine deutliche Kontraktur, sondern dieselbe ist unüberwindbar, so dass bei sitzender Stellung des Kranken (Kernigsches Verfahren) die gewaltsame Streckung im Kniegelenk zu einem Zurückfallen des Oberkörpers nach hinten führt, so dass bei völlig gestrecktem Knie der Oberkörper die Horizontale mehr oder weniger erreicht hat.""

Dieses Zurückfallen ist so leicht zu konstatieren, dass ich (Wennagel) mich am sichersten danach richte;[1]) tritt es sehr stark zutage, so ist das Kernigsche Symptom vorhanden, wenn die Kontraktur auch erst relativ spät eintritt."

1) Der gesperrte Druck stammt von mir. Kernig.



Aus dem letzten Absatz auf p. 17 ist ferner zu ersehen, dass Wennagel seine Untersuchungen vorzugsweise in sitzender Haltung der zu Untersuchenden gemacht hat. — Ausserdem hat Wennagel, wie aus einer Aeusserung p. 15 hervorgeht, meinen Ausdruck „zwischen Null und Etwas" ganz missverstanden. Selbstverständlich ist von mir unter Null und Etwas gemeint: Fehlen der Kontraktur im Liegen und Vorhandensein einer Kontraktur im Sitzen, wie dort weiter deutlich genug gesagt ist, und nicht wie Dr. Wennagel p. 16 meint: etwas Kontraktur und gar keine Kontraktur bei schon zum Rumpf gebeugtem Bein.

Es geht aus diesen Ausführungen Wennagels deutlich hervor, dass er etwas anderes, mehr Kompliziertes als Kernigsches Symptom bezeichnet, als was ich 1884 und jetzt, und was andere Autoren als Kernigsches Symptom geschildert haben. Er rechnet die Neigung zurückzufallen, sich zurückzulegen mit zum Kernigschen Symptom und nimmt sie zum Masstab. Er rechnet diese Neigung zurückzufallen sogar in dem Grade mit dazu, dass er auf p. 16 den Ausdruck im Plural gebraucht: „die Erscheinung der Kernigschen Symptome". — Auch ist gerade an diesen für Wennagels Auffassung entscheidenden Punkten, ebensowenig wie in seiner kurzen Mitteilung im deutschen Archiv nicht die Rede von dem Einhalten des rechten Winkels zwischen Rumpf und Oberschenkel. Auf diesen aber kommt es an. Wennagel ist offenbar auf das physiologische Gebiet hinübergeraten, für welches es eben bekannt ist, dass, wenn die Oberschenkel in einem rechten Winkel zum Rumpf sich befinden, sich bei einzelnen Personen ein gewisses Strammen in der Kniekehle geltend macht, und weiter, dass, wenn der Oberschenkel gar in einen spitzen Winkel zum Rumpf gerät, sich der Unterschenkel gegen den Oberschenkel nicht mehr strecken lässt, und die Neigung zurückzufallen, sich mehr und mehr geltend macht. Diese Neigung, zurückzufallen, ist jedoch weder von mir, noch, so viel ich die Literatur kenne, von andern als Massstab für die Flexionskontraktur betrachtet worden. Im Gegenteil, ich verhüte das Zurückfallen; merke ich, dass der Oberkörper die Neigung hat nach hinten überzusinken, so lasse ich ihn in der aufrechten Haltung fixieren, kontrolliere, ob sich der Oberschenkel im rechten Winkel zum Rumpf befindet, und führe nun die Streckung des Unterschenkels gegen den Oberschenkel mit einer gewissen Kraft, wenn auch langsam durch. Gelingt es mir, wenn auch unter Schmerzen, diese Streckung zu vollführen, so bezeichne ich die Flexionskontraktur als **nicht vorhanden**. Die wirkliche Flexionskontraktur ist, wie Roglet sehr richtig hervorhebt, unüberwindbar. Der Winkel zwischen Oberschenkel und Rumpf darf bei dieser Prozedur durchaus nicht ein spitzer werden, eher kann er ein schwach stumpfer sein, 90 bis 100°. — Es kommt fast darauf hinaus, dass dort, wo Wennagel schon das Vorhandensein der Kontraktur konstatiert, beim Uebersinken nach hinten, ich sie erst zu suchen beginne.

Nach all diesem kann ich nur sagen, dass Dr. Wennagel mit einem andern Massstab gemessen hat, unter „Kernigs Zeichen" etwas anderes verstanden hat wie ich und andere Autoren, indem er das Zurückfallen des Oberkörpers mit dazu gerechnet hat, und dass somit seine Schlussfolgerungen über das Vorkommen von Kernigs Symptom an Gesunden und an anderen Kranken der Kritik nicht Stich halten. — Die Sache liegt eben darin, dass als Kernigs Symptom bezeichnet wird jene Kontraktur, die im Knie eintritt, wenn der Oberschenkel zum Rumpf in einen rechten oder nahezu rechten Winkel (90 bis 100°) gebracht wird, nicht aber jene, die physiologisch eintritt, wenn die Beugung des Oberschenkels weiter fortgesetzt wird, wenn der Winkel zwischen Oberschenkel und Rumpf ein spitzer wird. Es ist möglich, dass beide Erscheinungen dem Mechanismus ihrer Entstehung nach verwandt oder gleiche sind, aber das Pathologische liegt dann darin, dass die „Flexionskontraktur" bei einem Grade von Beugung des Oberschenkels zum Rumpf eintritt, bei welchem das physiologisch noch nicht geschieht.



Das Zeichen von Lasegue bei Ischias ist von der Flexionskontraktur vollkommen zu trennen. Bei dem Lasegue'schen Zeichen handelt es sich um aktive Verhinderung der Beugung des im Knie gestreckten Beines gegen den Rumpf um der intendierten schmerzhaften Dehnung des Ischiadieus entgegen zu arbeiten. Die Beugung des im Knie gestreckten Beines gegen den Rumpf ist durch Schmerzen (und Abwehrbewegungen) unmöglich, während bei der Flexionskontraktur von einer Behinderung der Beugung des Beines bezw. des Oberschenkels gegen den Rumpf gar nicht die Rede ist. — In einem soeben im Hospital befindlichen (linksseitigen) Falle verhält sich die Sache folgendermassen. Bei Aufsetzen mit heraushängenden Beinen lässt sich das rechte Bein ganz leicht strecken, links gelingt die Streckung im Knie unter mässigen Schmerzen, die in der Gegend des Foramen ischiadicus und weiter abwärts längs des Nervus ischiadium sitzen. In der Rückenlage lässt sich das gestreckte rechte Bein ohne weiteres senkrecht zum Rumpf aufstellen; das linke im Knie gestreckte Bein lässt sich nicht aufstellen. Es lässt sich nur bis zu einem Winkel von ca. 150° zwischen Bein und Rumpf flektieren, nun treten so heftige Schmerzen hinten am Oberschenkel und in der Gegend des Foramen ischiadicum ein, dass eine weitere Beugung des Beines unmöglich ist. Dagegen lässt sich der Oberschenkel bei im Knie flektierten Unterschenkel senkrecht zum Rumpf aufstellen; streckt man jetzt den Unterschenkel, so gelingt dieses nicht, bei etwa 135° zwischen Unterschenkel und Oberschenkel treten heftige Schmerzen in der Gegend des Nervus ischiadicus ein und die Kranke erzwingt mit aller Kraft die Streckung des Oberschenkels gegen den Rumpf. Fast ganz ebenso verhält sich das erkrankte Bein bei zwei weiteren Ischias-Fällen, nur ist bei beiden das aktive Niederdrücken des Oberschenkels nicht so deutlich ausgesprochen, wie bei dem ersten Fall. In dem einen dieser Fälle wird ausserdem, wenn man die Streckung des Unterschenkels gegen den Oberschenkel unternimmt, nachdem das im Knie flektierte Bein senkrecht zum Rumpf aufgestellt ist, der Schmerz hauptsächlich im Knie selbst konzentriert. Allen drei Fällen ist gemeinsam die Unmöglichkeit das im Knie gestreckte Bein gegen den Rumpf zu flektieren, bezw. das Bein weiter vom Bett zu heben, als bis zu einem Winkel von ca. 150° zwischen Rumpf und Oberschenkel. — Roglet schildert den Unterschied zwischen Laseguechem Zeichen und der Flexionskontraktur p. 25 sehr anschaulich.

Ueber die Entstehungsweise der Flexionskontraktur wissen wir noch sehr wenig. Es gibt einige sehr beachtenswerte Erklärungsversuche, so namentlich den von Roglet, aber ehe ich auf sie eingehe, möchte ich die Reihe von klinischen Tatsachen aufzählen, welche jeder Erklärungsversuch in Berücksichtigung ziehen muss.

Zunächst ist es Tatsache, dass das Phänomen bei Kindern ent-



schieden seltener zur Beobachtung kommt als bei Erwachsenen. Die Mitteilungen von Zelenski und jetzt neuerdings von Göppert lassen darüber keinen Zweifel. Wenn auch das eigentliche Säuglingsalter nicht vollständig ausgeschlossen ist, wie die Einzelfälle bei Göppert beweisen, so zeigt doch die Angabe von Zelenski, dass er die Flexionskontrakturen bei Kindern unter 2 Jahren überhaupt nicht beobachtet hat, dass diese Einzelfälle wohl nur als Seltenheiten zu betrachten sind. Die oben angeführte Tabelle von Göppert zeigt den Unterschied zwischen dem jüngeren und älteren Kindesalter, und alle Angaben, die ich oben zusammengestellt habe, zeigen, dass das Prozentverhältnis für Kinder niedriger ist als für Erwachsene.

Sehr zu beachten ist der Umstand, dass das Auftreten und Verschwinden der Flexionskontraktur nicht einfach parallel geht mit der Nackenkontraktur. Zu oft haben wir dieses Faktum namentlich in der Rekonvaleszenz feststellen können, aber auch sonst zu jeder Zeit des Verlaufes. Bei Kindern scheint dieses Nichtparallelgehen noch häufiger vorzukommen als bei Erwachsenen.

Sehr auffallend ist das in einzelnen Fällen überaus lange Fortdauern in die Rekonvaleszenz hinein, nachdem alle andern Krankheitserscheinungen bereits geschwunden sind; ebenso das wochen- und monatelange Vorhandensein der Kontraktur bei Meningitis protracta, wenn auch mit Schwankungen und vollkommenen Intermissionen. Ferner das bei der tuberkulösen Meningitis durchschnittlich spätere Auftreten der Flexionskontraktur als bei der zerebrospinalen, wie auch der Umstand, dass durchschnittlich die Kontraktur bei der tuberkulösen Meningitis nicht so scharf ausgeprägt sich darstellt, wie bei der zerebrospinalen.

Obgleich selten beobachtet, ist doch das gleichzeitige Auftreten von Beugekontraktur in den Ellenbogen nach dem Aufsetzen der Kranken mit in Erwägung zu ziehen.

Ebenso das Fortfallen der Kontraktur sobald Lähmung eintritt und Wiedererscheinen derselben, wenn die Lähmung zurückgeht.

Ferner das eventuell nur einseitige Vorhandensein der Kontraktur, oder ein grober Intensitätsunterschied zwischen beiden Seiten. Viele Fälle von einseitigem Vorhandensein der Kontraktur erklären sich nach dem, was ich gesehen, durch Lähmung der anderen Seite, ebenso mögen die Intensitätsunterschiede sich durch leichtere paretische (übersehene) Zustände einer Seite erklären lassen. Ob aber alle Fälle, wo dieses so sehr auffallende Faktum konstatiert wird, in dieser Weise, durch einseitige Lähmung oder Parese sich erklären lassen, ist mir zweifelhaft, oder vielmehr sicher nicht der Fall.

Wichtig für jeden Erklärungsversuch muss jedenfalls der Umstand sein, dass nach meinen in dieser Beziehung aufmerksamen Beobachtungen gar keine Beziehungen zwischen der Flexionskontraktur und den Patellarreflexen bestehen.



Noch viel wichtiger ist der Umstand, dass in einzelnen Fällen unmittelbar rasch nach der Lumbalpunktion die Kontraktur verschwand (Netter, Göppert), in einem Falle später sich wieder zeigte. Ob sich das immer so verhält, ob nach jeder Lumbalpunktion zeitweilig die Kontraktur schwindet, ist bisher nicht untersucht. Ich selbst habe leider nicht darauf geachtet.

Dass die aufrechte Haltung bei der Entstehung der Flexionskontraktur keine sehr wesentliche Rolle spielt, ist wohl zweifellos, man kann sie in der Rückenlage ebenso gut demonstrieren wie im Sitzen.

Endlich hätte ein Erklärungsversuch noch die wirklichen Ausnahmen zu berücksichtigen, so das Vorkommen in der Rekonvaleszenz von Tetanus (Prof. Rostowzeff), in einem Falle von Kleinhirntumor (Dr. Chanulina), in einem Falle von Sonnenstich (Zelenski), in einem Falle von grossem Gehirnabszess ohne Meningitis (Klippel), in einem Falle von Subduralblutung (Herrick). — Wir haben bei Pachymeningitis haemorrhagica, speziell bei Haematoma durae matris, die Flexionskontraktur nicht beobachtet.

Es müsste also wie gesagt ein Erklärungsversuch allen diesen klinischen Tatsachen Rechnung tragen.

Der erste, der einen Erklärungsversuch gab, war Bull. Er schreibt wörtlich:

„Untersucht man nämlich bei normalen Individuen, wie sich die Extension des Kniegelenks verhält, wenn das Hüftgelenk gleichzeitig gebeugt gehalten wird, so findet man, dass eine vollständige Streckung des Knies in der Regel nur stattfinden kann, wenn der Winkel zwischen Schenkel und Unterleib nicht wesentlich unter 90° gemacht wird. Beugt man dagegen den Schenkel gegen den Unterleib zu einem spitzen Winkel, so kann das Kniegelenk gewöhnlich nicht zu 180° gestreckt werden; die Kniebeuge bleibt in einem stumpfen Winkel stehen, und eine weitere Streckung wird durch Spannen der Muskeln auf der Hinterseite des Schenkels verhindert. Es ist nötig, auf dieses Verhältnis aufmerksam zu sein, um nicht getäuscht zu werden, und die besprochene Kontraktur nicht fälschlich anzunehmen, wo sie nicht ist. Die Untersuchung muss mit anderen Worten immer in der Weise gemacht werden, dass das Hüftgelenk rechtwinklig[1]) gebeugt ist. Das besprochene Phänomen liesse sich vielleicht nun folgendermassen erklären:

Bei einem gesunden Menschen wird das schwache Strammen der hinteren Schenkelmuskeln, das stattfindet beim Strecken des Kniegelenks, während das Hüftgelenk rechtwinklig flektiert gehalten wird — ein Strammen, das also nicht so bedeutend ist, dass dasselbe eine volle Extension des Knies verhindert —, keine Reflexwirkung hervorrufen. Bei einem Menschen aber mit einer Gehirnkrankheit — event. Gehirndruck — wird dieses Strammen hinreichen als Irritament um eine krampfhafte, reflektorische Kontraktur der angeltenden Muskeln hervorzurufen, welche Kontraktur erst gelöst wird, sobald das Strammen dieser Muskeln gehoben wird bei Extension des Hüftgelenks."

Diese Erklärung Bulls knüpft schon an wie man sieht an das normale Strammen der Flexoren an der Rückseite des Oberschenkels bei rechtwinkliger Beugung im Hüftgelenk, doch lässt sie eine Reihe von

1) Sperrdruck stammt von Bull.



klinischen Tatsachen unaufgeklärt, vor allem erklärt sie nicht das lange Fortdauern der Kontraktur in der Rekonvaleszenz, ihr eventuell ganz langsames Abklingen. Es ist unmöglich anzunehmen, dass der erhöhte Hirndruck noch immer fortdauert, wenn der Patient sich ganz wohl fühlt und bereits umhergeht. Auch die Einseitigkeit des Symptoms, wenn sie nicht auf Lähmung beruht, würde in dieser Weise durchaus nicht zu erklären sein. Und wenn der erhöhte Druck die alleinige Ursache des Phänomens sein sollte, so ist nicht zu erklären, warum in so vielen andern Fällen von Hirndruck, also vor allem bei der Apoplexie, das Symptom fehlt.

Netters Erklärung findet sich in seinem englischen Buch p. 172 (fünfte Arbeit).

Infolge der Entzündung der Meningen wird die Irritabilität der Nervenwurzeln gesteigert; die Flexion der Oberschenkel gegen den Rumpf verlängert und streckt die Lumbar- und Sakralwurzeln und erhöht damit ihre Irritabilität. Der Versuch, das Knie zu strecken, ist ungenügend eine Reflexkontraktur hervorzurufen, so lange der Kranke auf dem Rücken mit gestreckten Oberschenkeln liegt, doch tut er es, wenn der Kranke die sitzende Position einnimmt . . . . Die einzige wesentliche Bedingung ist, dass die Entzündung nicht beschränkt sei auf die Pia cerebralis, sondern dass sie auch, wie sie das gewöhnlich tut, sich auf die Spinalpia erstrecke.

Das Moment des Druckes ist hier eigentlich ganz ausser Acht gelassen, obgleich es doch in dem Faktum, dass unmittelbar nach der Punktion die Flexionskontraktur schwand, so deutlich zu Tage tritt. Auch ist es fraglich, ob immer, wo die Kontraktur vorhanden war, eine anatomisch nachweisbare Mitbeteiligung der Spinalpia statthatte, z. B. bei zirkumskripter eitriger Basalmeningitis nach Otitis.

Einen sehr eingehenden und sehr geistreichen Erklärungsversuch hat Roglet gemacht.

Er erklärt das Symptom als eine komplexe Erscheinung, die durch drei Elemente bedingt ist (p. 56 u. ff.). Nachdem er den Einfluss des erhöhten Druckes und die direkte Irritation des Lendenmarks und der Cauda equina durch umgebendes Exsudat und ohne solches einer ausführlichen Erörterung unterzogen hat, bringt er ein drittes, durchaus neues anatomisches Moment in die Diskussion über die Entstehungsweise. Das ist die relative Kürze der Flexoren des Unterschenkels, des Biceps femoris, des Semitendinosus und des Semimembranosus. Diese Muskeln, die pluri-artikulär sind, sich an die Tuberositas ischii und an die Tibia und Fibula inserieren, und somit zwei Gelenke überspringen, haben eine nur geringe Elastizität und Dehnbarkeit infolge ihrer Struktur. Am Semimembranosus uod Semitendinosus macht das wenig dehnbare Sehnengewebe einen bedeutenden Teil der Totallänge des Muskels aus. Diese Muskeln sind, wenn das im Knie gestreckte Bein sich im rechten Winkel zum Rumpf befindet, an dem Maximum ihrer Dehnbarkeit angelangt, und eben deshalb ist in der Norm eine weitere Beugung des Oberschenkels zum Rumpf nicht möglich ohne gleichzeitige Beugung des Unterschenkels gegen den Oberschenkel. Roglet zitiert hier Henke, Hueter und Landois und gibt eine eingehende Auseinandersetzung über diese anatomischen Verhältnisse. Tritt nun unter dem Einflusse der Meningitis eine gewisse Hypertonie der Muskulatur überhaupt ein, so wird sich diese vorzugsweise an diesen Muskeln bemerklich machen, weil sie in der Norm gerade hinreichen für die gestreckte Haltung des Knies bei im rechten Winkel zum Rumpfe gebeugtem Oberschenkel. Die genannten Muskeln werden bei Meningitis infolge der Hypertonie in einem gewissen geringen Grade verkürzt und bewirken eben



damit die Unmöglichkeit, das Bein im Knie zu strecken bei einem rechten Winkel zwischen Rumpf und Oberschenkel.

Ich muss hier Roglet selbst sprechen lassen, p. 64: „à l'état normal, chez un sujet sain, placé dans la posture assise, les cuisses fléchies sur le tronc et les jambes complètement étendues, les fibres des muscles fléchisseurs de la jambe sont allongées à leur extrême limite, et leur élasticité est à peu près complètement épuisée. Si, sous l'influence d'une irritation de la moëlle ou plutôt des racines rachidiennes, (que celle-ci soit due à l'augmentation de la pression intrarachidienne ou à la présence d'un exsudat purulent) il se produit une augmentation de la tonicité musculaire, qui diminue l'élasticité et la longueur de ces fibres, elles deviennent trop courtes pour permettre l'extension complète de la jambe sur la cuisse fléchie sur le tronc, et le signe de Kernig apparait."

Ich gestehe, dass diese geistvolle Erklärung Roglets etwas Bestechendes hat. Danach wäre die Flexionskontraktur durchaus keine Reflexerscheinung; sie wäre in einem gewissen Sinne eine durchaus passive Erscheinung. Die betreffenden Muskeln sind für die Zeit der Krankheit bis zu einem gewissen Grade kürzer geworden, und darum lässt sich die in der Norm mögliche vollkommene Streckung des Knies bei bis zum rechten Winkel zum Rumpf gebeugten Oberschenkel nicht mehr durchführen[1]).

Der taktile Eindruck, den man hat, wenn die Flexionskontraktur unter unserer Hand eintritt, entspricht durchaus der Erklärung Roglet's. Man hat durchaus nicht die Empfindung als gehe eine aktive Muskelkontraktur vor sich, sondern es ist ein unüberwindliches Stillestehen in dem Moment, wo man die Streckung des Unterschenkels ausführt.

Die Erklärung Roglets, indem sie alle drei Momente, den erhöhten Druck, die erhöhte Irritabilität der Nervenwurzeln durch umgebendes Exsudat oder, wie er früher ausführt, auch ohne solches, und die Verkürzung der in Rede stehenden Muskeln durch Hypertonie zusammenfasst, wird auch den hauptsächlichsten klinischen Umständen gerecht, die oben hinsichtlich der Flexionskontraktur angeführt sind. Das seltenere Vorkommen bei Kindern würde sich vor allem durch die grössere Dehnbarkeit der in Rede stehenden Muskeln erklären. Dann auch bei kleinen Kindern mit offener Fontanelle durch die anderen Druckverhältnisse als bei Erwachsenen.

Das Fortfallen der Flexionskontraktur nach der Punktion hätte ohne weiteres seine Erklärung gefunden, wenn der erhöhte Druck mit zu den bedingenden Elementen gehört.

Die lange Fortdauer der Flexionskontraktur bis weit in die Rekonvaleszenz hinein, wo von allgemein erhöhtem Druck nicht mehr die Rede sein kann, würde sich erklären, wenn man für diese Fälle eine verspätete und langsame Resorption des örtlichen Exudats am Lumbalmark und an der Cauda equina annehmen wollte.

---

1) Nachträglich finde ich, dass auch Henoch zur Erklärung des Symptoms auf die relative Kürze der langen Beuger des Unterschenkels hinweist. (Anmerkung auf p. 326 seiner Vorlesungen, 11. Auflage, 1903.)



Das Fortfallen bei Lähmungen würde sich durch Fortfallen jeden Tonus innerhalb des gelähmten Muskelgebietes erklären. Auch der Umstand, dass gar keine Beziehung besteht zwischen der Flexionskontraktur und dem Verhalten der Patellarreflexe, würde dieser Erklärung Roglets vollkommen entsprechen. — Selbst die interessante Beobachtung von Prof. Rostowzeff, der die Flexionskontraktur bei einer Rekonvaleszentin von Tetanus konstatierte, würde eine naheliegende Erklärung finden. Rostowzeff teilt ausdrücklich mit, dass bei der Kranken noch eine erhebliche Rigidität der Lendenmuskeln zur selben Zeit bestand. Nimmt man an, dass ein gewisser Grad von Rigidität auch noch in den Flexoren an der Rückseite des Oberschenkels vorhanden war, so wäre die Flexionskontraktur in diesem Falle erklärt. Patientin konnte zur Zeit, als das Phänomen beobachtet wurde, bereits gehen.

An diesen Beispielen sieht man, dass die Theorie Roglets in der Tat sehr viel zu erklären imstande ist. Sie knüpft ausserdem in sehr glücklicher Weise an die durchaus normale Erscheinung an: dass beim Gesunden die Streckung des Knies nicht möglich ist, sobald der Winkel zwischen Rumpf und Oberschenkel zu einem spitzen wird.

Chauffard (51) nimmt ebenfalls eine Hypertonie der Muskulatur bei Meningitis an und will durch sie die Flexionskontraktur erklären. Er geht von dem physiologischen leichten Ueberwiegen der Flexoren an den Extremitäten und der Extensoren an der Wirbelsäule bei normalem Tonus in der Ruhelage und im Sitzen aus, und findet nun in der Flexionskontraktur der Kniee und eventuell der Ellenbogen, und in der Extensionskontraktur der Nacken- und Rückenmuskeln (Nacken- und Rückenstarre) einen allgemeinen Ausdruck dieser Hypertonie bei Meningitis. Die Flexionskontraktur im Knie ist nur ein spezieller Fall der allgemeinen Hypertonie. — Chauffard weist noch im Gegensatz zu dieser Hypertonie auf die Hypotonie der Muskulatur bei Tabes hin.

P. Galli sucht die Erklärung der Flexionskontraktur in drei Momenten: Dehnung der Rückenmarkwurzeln und des Lumbalplexus bei Anstellung des Experimentes, Kompression, die die an sich vermehrte Flüssigkeitsmenge ausübt, wenn sie beim Aufrichten unter erhöhten Druck tritt und sich nun gleichzeitig in den unteren Abschnitten des Subarachnoidal-Raumes ansammelt, und drittens der Reizzustand, in dem sich die Rückenmarkwurzeln durch die entzündlichen Prozesse in ihrer Nachbarschaft befinden. Das Kernigsche Zeichen muss ausbleiben, wenn das Foramen von Magendie verstopft ist und dadurch die Zirkulation der Zerebrospinalflüssigkeit gehindert ist. Denselben Effekt wird die dickflüssige Beschaffenheit des Exsudates und Reichtum derselben an Fibrin-Gerinnseln haben. Bei anderen Fällen von erhöhtem Hirndruck: Hirntumoren, Hydrozephalus usw. genügt der langsam ständig zunehmende Druck um eine erhöhte Reizbarkeit der Nerven nicht zustande kommen zu lassen.

Avanzino (44) stellt als Bedingung für das Auftreten der Flexionskontraktur die Ausbreitung des entzündlichen Prozesses auf die Pia spinalis hin, sie kommt angeblich bei rein zerebralen Formen der Meningitis nicht vor (?).

Paul Sainton und R. Voisin referieren hinsichtlich des Ursprungs nur über die Meinungen der Autoren und finden, dass einige Autoren die Ursache in dem erhöhten Druck der Zerebrospinalflüssigkeit suchen, andere in dem Reizzustande der Hirnhäute und des Gehirns selbst, und dass noch andere das Phänomen als einen durch Schmerz hervorgerufenen Reflex ansehen.



B. Hassin (45) glaubt die Flexionskontraktur pathogenetisch durch Zerrung der entzündeten Nn. ischiadici oder deren Wurzeln erklären zu können.

Zelenski hält das Symptom für bedingt durch erhöhte Reizbarkeit der Nervenwurzeln infolge des entzündlichen Prozesses in den Meningen oder infolge des erhöhten Druckes in der Zerebrospinalhöhle, oder endlich infolge der Wirkung von Toxinen.

Es liegt auf der Hand, dass die Theorie Roglets als die am meisten durchgearbeitete erscheint. Jedenfalls wird jenes anatomische und rein mechanische Moment, das in der relativen Kürze der Flexoren des Unterschenkels liegt und auf das er aufmerksam macht, nicht mehr aus der Erörterung über die Entstehungsweise der Flexionskontraktur auszuschliessen sein.

Dass bei tuberkulöser Meningitis das Zeichen eher fehlt und zuweilen weniger intensiv ausgeprägt ist, erklärt sich nach französischen Autoren (Roglet, Widal) damit, dass bei tuberkulöser Meningitis die Entzündung sich seltener und schwächer auf die Rückenmarkspia erstreckt als bei eitriger Meningitis. — Ich habe neuerdings in zwei Fällen von tuberkulöser Meningitis Erfahrungen gemacht, die nicht für diese Anffassung sprechen. Beide Fälle waren im Leben richtig diagnostiziert worden. In dem einen Fall, wo das Symptom deutlich aber nur schwach vorhanden war — mehrere Tage nach einander beobachtet —, war neben der zerebralen tuberkulösen Meningitis die Tuberkulose der Pia spinalis auffallend stark bis an das unterste Ende der Medulla entwickelt; in dem anderen Falle, wo die Flexionskontraktur auffallend stark vorhanden war — bei rechtwinkliger Beugung des Oberschenkels zum Rumpf verharrte der Unterschenkel schmerzlos in einem rechten Winkel zum Oberschenkel —, fand sich neben der anatomisch schweren zerebralen tuberkulösen Meningitis nur am Halsmark eine Tuberkeleruption; der übrige Teil des Rückenmarks erschien für das Auge normal.

Es ist hier der Ort noch auf zwei Erscheinungen aufmerksam zu machen, auf die man beim Suchen nach der Flexionskontraktur stösst, und die auch Wennagel kennt. Die eine Erscheinung besteht darin, dass manche Individuen, wenn man das Bein in einen rechten Winkel zum Rumpf zu bringen sucht, eine eigentümliche Rückwärtsbewegung des Kreuzes und der Lumbalwirbelsäule vollführen unter gleichzeitigem Versuch die Tubera ischii weiter nach vorn zu verschieben. Es macht den Eindruck als wollten sie die oberen Ansatzpunkte der Unterschenkelflexoren den unteren nähern und damit die vollkommene Streckung des Beines im Knie erleichtern. Gleichzeitig vollführen solche Individuen eine gewisse Vorwärtsbewegung des Oberkörpers, als wenn sie sich nach vorn zusammenkrümmen. Wennagel hat wohl recht, wenn er diese eigentümlichen Veränderungen in der Haltung der Wirbelsäule als aequivalent ansieht zu jenem Zurücklegen des Rumpfes, welches er so sehr urgiert; es bezieht sich hier das Zurücklehnen nur auf den unteren Abschnitt der Wirbelsäule. Mir scheint die Erscheinung sehr zugunsten der Ansicht zu sprechen, dass die von Roglet erörterte relative Kürze der Unterschenkelflexoren in der Tat eine grosse Rolle in dem Mechanismus des Zustandekommens der Flexionskontraktur spielt.

Die andere Erscheinung ist die, dass manche Individuen, wenn man in der Rückenlage das im Knie gestreckte Bein aufstellt, es in einen rechten Winkel zum Rumpf zu bringen suchen, eine Mitbewegung mit dem andern Bein machen, den andern Oberschenkel etwas zum Rumpf beugen.



Auch hier macht es den Eindruck, als wollten diese Individuen einer gewissen (mechanischen) Unbequemlichkeit entgehen, die dadurch zu entstehen scheint, dass das eine Bein der rechtwinkligen Beugung zum Rumpf zugeführt wird, während das andere in voller Streckung zum Rumpf verbleibt oder verbleiben soll. So viel ich gesehen habe, ist diese Mitbewegung des andern Oberschenkels übrigens ganz leicht durch etwas Gegendruck zu verhindern. Die Erscheinung erinnert an das bekannte Faktum, dass der Ringfinger allein nicht gestreckt gehalten werden kann, wenn die anderen Finger zusammengeballt werden, er muss wegen rein mechanischer Verhältnisse die Beugung mitmachen. Ob das Ligamentum Bertini sive iliofemorale[1]) hierbei auf der Seite, welche die Mitbewegung vollführt, eine Rolle spielt, — welche Frage Wennagel aufwirft, um sie als unwahrscheinlich zu bezeichnen —, mag dahingestellt bleiben.

Endlich will ich hier ausdrücklich hervorheben, wie das ja fast selbstverständlich ist, dass alle meine Beobachtungen auf dem Bett der Kranken, also bei weicher Unterlage, angestellt sind. Auch die Männer, die ich privatim untersuchte, sassen auf einem gewöhnlichen Stuhl mit gepolstertem Sitz.

Aus allen obigen Ausführungen über die Flexionskontraktur lassen sich mit Sicherheit drei klinische Tatsachen feststellen, die bisher nicht berücksichtigt worden sind. Erstens das entschieden seltenere Vorkommen der Flexionskontraktur bei Kindern, wie aus den Arbeiten Zelenskis und Göpperts zweifellos hervorgeht; zweitens das Fortfallen des Symptoms sobald Lähmung vorhanden ist, eine Tatsache, die für viele Fälle, wo das Fehlen des Symptoms ein- oder beiderseitig notiert wird, die Erklärung abgibt, wobei in akuten Fällen das Wiedererscheinen der Flexionskontraktur bei Nachlass der Lähmung konstatiert werden kann, und drittens das häufige Vorkommen der Flexionskontraktur, auch wie es scheint in etwa 90 pCt. der Fälle bei chronischer Leptomeningitis. Diese dritte Tatsache ist von grosser Bedeutung dort, wo die Flexionskontraktur scheinbar ganz unmotiviert konstatiert wird, und hier ist es, wo Tuberkulose und Syphilis und vielleicht auch der Alkoholismus wieder einmal zur Sprache kommen. Ich hebe diese drei klinischen Tatsachen mit allem Nachdruck hervor, weil durch sie gewiss viele Widersprüche, die in der Literatur über Kernigs Zeichen sich zerstreut finden, aufgeklärt werden.

Zum Schluss komme ich nun noch auf den diagnostischen Wert der Flexionskontraktur zu sprechen. Ich habe schon oben einige

1) Nach Bardeleben (Eulenburgs Realenzyklopädie 1887, Band XII, S. 94) die tiefen sehnigen Schichten des Musculus iliacus internus.



Situationen gezeichnet, wo geradezu die Flexionskontraktur zu dem wird, was ich 1884 als Orientierungssymptom bezeichnet habe, und wo sie uns in jetzt 25 Jahren als sicherer Wegweiser gedient und als solcher bewährt hat. Man vergesse nicht, dass rund drei Viertel meiner Fälle einer noch weit strengeren Kontrolle als durch die Lumbalpunktion, nämlich der Sektion unterzogen worden sind.

Wie ich oben gesagt, sind es die ersten Tage hoch fieberhafter, unter stürmischen Erscheinungen einsetzender Krankheiten, wo eine deutliche und gar scharf ausgesprochene Kniekontraktur fast entscheidend die Diagnose beeinflusst. In Zeiten, wo Zerebrospinal-Meningitis epidemisch am Ort vorhanden ist, ist darüber kein Wort zu verlieren, aber auch sonst treten in grossen Städten „sporadische“ Meningitiden und jetzt gar „Influenza-Meningitiden“ oft genug auf. Für die alltägliche Praxis kommen wohl am meisten die croupöse Pneumonie und das Erysipel, so lange es noch nicht zutage getreten ist, am meisten in Betracht, ferner aber auch exanthematischer Typhus, Febris recurrens, Variola, der Abdominaltyphus da, wo er mit rasch hohem Fieber einsetzt. Von den Fällen, wo in den ersten Tagen bei hohem Fieber Purpura in auffallender Weise eintritt, haben wir auch einige gesehen, und haben einige von ihnen alsbald als Zerebrospinalmeningitis, als Spotted fever der Amerikaner richtig diagnostizieren können.

Eine andere Sachlage am Krankenbett, wo die Flexionskontraktur wieder als ausschlaggebend anzusehen ist, sind die Spätstadien der Pneumonia crouposa und die ersten Tage nach der Krisis, falls erneuter Fieberanstieg und Somnolenz eintreten. Ebenso bei Otitis und Mastoïditis. Ueber beide Sachlagen ist oben schon ausführlich genug geredet worden.

Ebenso fast entscheidend ist die Flexionskontraktur für die Diagnose zwischen Typhus abdominalis und tuberkulöser Meningitis. Auch hier habe ich schon oben meinen Standpunkt angedeutet; wo das Symptomenbild des Abdominaltyphus nicht in seiner Klassizität vorliegt, gerade wo es sich um einen scheinbar leichten lenteszierenden Fall handelt, da zeigt die gefundene Flexionskontraktur oft der Diagnose den richtigen Weg. — In den letzten Wochen habe ich Folgendes erlebt. Bei einem abendlichen Rundgang durch das Hospital fand ich in der Abteilung für chronisch Chirurgische eine laut irre redende Kranke. Ein Blick überzeugte mich, dass ich es mit einem Fall von Koxitis zu tun hatte; das rechte Bein lag im Gipsverband. Das Sensorium benommen, unklar. Keine Spur von Nackenstarre, dagegen liess sich am linken Bein sofort eine scharf ausgeprägte Flexionskontraktur konstatieren. Das bis zum rechten Winkel zum Rumpf gebeugte Bein wies seinerseits eine rechtwinklige schmerzlose Kontraktur im Knie auf. Bei Streckung des Oberschenkels zum Rumpf war auch die Kniekontraktur verschwunden. In wenigen Augenblicken lag ohne jede nähere Untersuchung die Diagnose einer tuberkulösen Meningitis auf der Hand.



Ich liess der Kranken eine Morphiuminjektion machen, wonach sie eine gute Nacht hatte. Am andern Morgen war sie psychisch vollkommen klar, bat, sie in der chirurgischen Abteilung, in der gewohnten Umgebung zu belassen, hatte keine Nackenstarre, wies aber ebenso scharf die Flexionskontraktur auf. Erst elf Tage später, an ihrem Todestage, sah ich die Kranke wieder. Der Gipsverband war entfernt worden. Sie war bewusstlos, hatte Trachealrasseln, keine Nackenstarre, keine Flexionskontraktur. Die Sektion ergab eine anatomisch sehr schwere tuberkulöse Meningitis cerebralis. Nur am Halsmark eine reichliche Tuberkeleruption in der geschwellten Pia spinalis. Lungentuberkulose. Coxitis tuberculosa. Der Fall ist oben erwähnt.

Es versteht sich von selbst, dass in den aufgezählten Fällen wie in vielen anderen Kombinationen, wo Zweifel ob Meningitis vorhanden ist, sich irgend geltend machen, die Sache mit der einfachen Konstatierung der Flexionskontraktur nicht erledigt ist, dass auch dieses Symptom wie jedes andere erst in dem ganzen Komplex der Erscheinungen seinen vollen Wert erhält. So in dem eben erwähnten Beispiel. Dass eine Koxitis in der chirurgischen Abteilung, die dorthin übergeführt war, wo die chronischen Fälle liegen, eine tuberkulöse sei, und dass auch hier die tuberkulöse Meningitis das letzte Ende der ganzen Erkrankung sein werde, waren Schlussfolgerungen, die fast selbstverständlich waren, und die sofort ihre Bestätigung in der Flexionskontraktur fanden.

Welche Bedeutung die Flexionskontraktur für die richtige Diagnose der leichten abortiven Fälle von Zerebrospinal-Meningitis, ferner für die richtige Deutung schon abgelaufener Fälle, für eine sogenannte retrospektive Diagnose, aber auch ebenso gerade wieder für die Fälle von foudroyanter Meningitis, von Meningitis siderans haben kann, ist wiederholt von andern, schon seinerzeit von Netter, Roglet, neuerdings wieder von Lewin hervorgehoben worden und haben wir selbst genügend ebensolche Erfahrungen gemacht. Gerade in den ganz schweren Fällen von Meningitis siderans ist die Gegenwart der Kniekontraktur genügend, um sofort dem schweren Krankheitsbilde seine richtige Deutung zu geben. — Für die Meningitis protracta, für jene schweren Fälle von monatelang sich hinziehender epidemischer Meningitis mit Uebergang in Hydrozephalus ist es, wenn sie erst spät zur Kognition des Arztes kommen, oft kaum möglich die richtige Deutung leicht zu finden. Wieder zeigt die Kniekontraktur sofort den richtigen Weg, und führe ich hier nur den Ausspruch von Göppert an, der p. 375 sagt: „Kernig und Nackensteifigkeit ermöglichen es auch dem Nichtgeübten die Diagnose leicht zu stellen."

Ganz besonders aber möchte ich an dieser Stelle noch einmal auf den Wert aufmerksam machen, den die Kniekontraktur auch für die Diagnose der chronischen Leptomeningitis zu gewinnen scheint, eine Bedeutung die mir selbst erst im Laufe dieser Arbeit ganz klar geworden ist. Manche Fälle beliebiger Krankheiten, in denen das Symptom



gefunden werden mag ohne sonstigen Hinweis auf akute Meningitis, werden wohl sicher in Zukunft ihre Aufklärung auf diesem Wege finden, und sind hier als Anhaltspunkte Tuberkulose, Syphilis und Alkoholismus (?) zu benutzen.

Nie habe ich die Flexionskontraktur für pathognomonisch erklärt; das ist ein unnützer Vorwurf, der hier und da in der Literatur durchklingt. Bescheidener als in meiner Arbeit von 1884 kann wohl nicht auf ein neues Symptom hingewiesen werden. Und jetzt, wo das Fehlen des Symptoms von mir selbst, wie von allen andern Autoren in verschiedenen Stadien der Meningitis, das Wechseln in seiner Intensität, das Verschwinden bei Lähmungen ausführlich erörtert ist, kann es mir nicht in den Sinn kommen, das Symptom als pathognomonisch zu erklären. Sein Fehlen schliesst eine Meningitis nicht aus. Sein Vorhandensein weist in akuten Fällen mit sehr grosser, wenn nicht äusserster Wahrscheinlichkeit auf Meningitis hin.

Endlich möchte ich hier mit Bestimmtheit erklären, dass für die Diagnose der akuten Meningitis überhaupt die Flexionskontraktur vielfach die Lumbalpunktion ersetzt. Ohne dem eminenten Wert der Lumbalpunktion nahe zu treten, kann ich das mit gutem Gewissen sagen; und ist einmal der Diagnose durch die Flexionskontraktur der Weg gewiesen, so bieten bekanntlich auch ohne Lumbalpunktion der Verlauf und das ganze übrige Krankheitsbild in der Mehrzahl der Fälle genügende Anhaltspunkte für die Differentialdiagnose zwischen eitriger und tuberkulöser Meningitis.

Nachtrag.

Erst nach Absendung dieser Arbeit wurde meine Aufmerksamkeit gelenkt auf die Arbeit von Bettencourt und C. França (Lissabon) in der Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten von Koch und Flügge, Bd. 46, 1904, über die Meningitis cerebrospinalis epidemica und ihre spezifischen Erreger. Die Verfasser haben die Flexionskontraktur unter 112 Kranken 101 mal, also in 90 pCt. konstatiert, S. 472. In zwei Fällen sahen sie sie unilateral, niemals aber sahen sie die Kontraktur in den Armmuskeln. Für gewöhnlich erschien die Kontraktur während der ersten drei Krankheitstage, ausnahmsweise in einem träge verlaufenen Fall am 15. Tage. Manchmal hielt sie monatelang an, während die übrigen Symptome der Meningitis schon verschwunden waren. In einigen Fällen verschwand das Zeichen schon nach einigen Tagen, um gelegentlich einer Exazerbation wieder zu erscheinen. Sehr interessant ist, was die Verfasser über das Verhältnis des Zeichens zu den Patellarreflexen sagen. Sie schreiben wörtlich: „Man trifft es zusammen mit normalem, abgeschwächtem oder aufgehobenem Kniereflex, wobei es uns nicht scheinen will, als ob eine Wechselbeziehung zwischen Kernigschem Symptom und Erb-Westphalschem Reflex statthabe." Bei in den Spätstadien sich entwickelndem Hydrozephalus mit Fehlen von Flüssigkeit im Rückenmarkskanal wird das Symptom überaus intensiv und die Untersuchung darauf exzessiv schmerzhaft (S. 478).



Literatur.

1) W. Kernig, St. Petersb. med. Wochenschrift 1882. S. 398. No. 46. Protokoll des Vereins St. Petersburger Aerzte. — Ueber ein wenig bemerktes Meningitissymptom. Berl. klin. Wochenschr. 1884. No. 52. (Russisch: Wratsch. 1884. No. 26). — 2) Ed. Bull, Ueber die Kernigsche Flexionskontraktur der Kniegelenke bei Gehirnkranken. Berl. klin. Wochenschr. 1885. S. 772. No. 47. — 3) Henoch, Zur Pathologie der Meningitis cerebrospinalis. Charité-Annalen. Bd. XI. 1886. S. 575 und in: Vorlesungen über Kinderkrankheiten. 11. Aufl. 1903. S. 326. — 4) A. Friis, Om den in Kjovenhavn i Auret 1886 herskende Epidemi af Meningitis cerebrospinalis. Thèse de Copenhague 1887. Zitiert nach Netter und Roglet. — 5) A. Friis. Om Meningitis cerebrospinalis epidemica. Ugekrift for Laeger. 1892. p. 407 u. 431. Zitiert nach Netter und Roglet. — 6) H. Blümm, Ueber Meningitis cerebrospinalis epidemica. Münch. med. Wochenschr. 1889. No. 26 u. 27. — 7) A. Netter, Diagnostic de la méningite cérébrospinale (Signe de Kernig, ponction lombaire). La Semaine médicale. 1898. No. 35. 20. Juin. — 8) A. Netter, Importance du signe de Kernig pour le diagnostic des méningites cerebrospinales frustes. Extrait du Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris. Séance du 22 Juillet 1898. — 9) A. Netter, Progrès de l'épidémie de Méningite cérébrospinale en France. Nouvelles constations du sujet du signe de Kernig. Extrait des Bulletins et mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris. Séance du 25. Mai 1900. (Im selben Heft mit M. Billet. Un cas isolé de Méningite cérébrospinale à forme prolongée). — 10. A. Netter, Curabilité de la méningite cérébrospinale suppurée. Extrait des Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris. Séance du 11. Mai 1900. Im selben Heft: Josias et Netter. Deux cas de Méningite cérébrospinale suppurée suivis de guérison. — 11) A. Netter, Cerebrospinal Meningitis. Reprinted from Twentieth Century Practice of Medicine. Vol. XVI. — 11a) A. Netter, Des symptômes méningitiques dans la fièvre typhoïde Leur signification pronostique. Comptes rendus du XIII. Congrès international de Médecine. Paris 1900. Vol. IV. Section de Pathologie interne. p. 157. — 12) Eichhorst, Epidemische Zerebrospinal-meningitis. Deutsche Klinik am Eingang des XX. Jahrhunderts. Bd. II. S. 336. — 13) Paul Wennagel, Das Kernigsche Symptom und seine Bedeutung für die Diagnose der Meningitis. Deutsch. Archiv f. klin. Medizin. Bd. 87. Heft 1 u. 2. 1906. — Paul Wennagel, Derselbe Titel. Inaugural-Dissertation. Strassburg. 1905. — 14) Rieger, Arbeiten über die übertragbare Genickstarre in Preussen im Jahre 1905. S. 117. In drei Teilen selbständig erschienen als Abdruck a. d. klin. Jahrb. Bd. XV. — 15) Wilson, Negativer Wert des Kernigschen Symptoms. American Journal of medic. sciene. Bd. C XXX. Heft 2. Referiert i. d. deutsch. mediz. Wochenschr. 1905. S. 1402. — 16) Osler, The Etiology and Diagnotis of Cerebrospinal Meningitis. British medical Journal. 24. June 1899. No. 2008. p. 1526. — 17) Paul Roglet, Contribution à l'étude du signe de Kernig dans les Méningites. Sa valeur diagnostique et séméiologique, sa pathogénie. Thèse de Paris. 1900. — Dieselbe Arbeit ist ganz ausführlich mitgeteilt in der Gazette hebdomadaire de médecine et chirurgie. 1900. No. 56. Die einzelnen Krankengeschichten sind hier fortgelassen. Die Seitenzahlen bei Roglet in meiner gegenwärtigen Arbeit beziehen sich selbstverständlich auf dessen Thèse de Paris. — 18) Herrick, Concerning Kernigs sign in Meningitis. The american Journal of the medical science. July 1899. Ref. im Wratsch. 1899. No. 44. p. 1302. — 19) Cipollino und Maragiano. Del valore diagnostico del signo di Kernig. Gazetta degli Ospedale et delle Cliniche. 13 Aout 1899. No. 97. p. 1020. Ref. im Wratsch. 1899. No. 44. p. 1302. — 20) P. Galli, Segno di Kernig e Meningismo. Riv. crit. di clin. med. 1900. No. 41, 42. Ref. in Fortschritte der Medizin 1901.



p. 174. — 21) T. Smith, Experiences of an epidemic of Cerebrospinal Mengitis. Practitioner. 1903. March. Ref. im Zentralblatt für innere Medizin. 1903. No. 43. p. 7058 und ff. — 22) A. M. Lewin (Bjelostok), Ueber die Bedeutung des Kernigschen Symptoms für die Diagnose der Meningitis. Russkij Wratsch. 1904. No. 38. p.1278. -- 23) Zelenski, Ueber Kernigs Symptom. Przeglad lekarska. November 1905. Aus der Kinderklinik von Prof. Jacubowski in Krakau. Ref. in der wratschebnaja Gazeta von Dr. Losinsky. 1906. No. 15 (russisch). — 24) F. Göppert (Kattowitz), Zur Kenntnis der Meningitis cerebrospinalis epidemica mit besonderer Berücksichtigung des Kindesalters. Arbeiten über die übertragbare Genickstarre in Preussen im Jahre 1905. Abdruck aus d. klin. Jahrb. Bd. XV. 1906. II. Teil. p. 358. — 25) Paul Sainton und R. Voision, Ueber dic Methoden der Beobachtung, die Natur, die Herkunft und diagnostische Bedeutung des Kernigschen Zeichens. Gazette des hôpitaux. 1904. No. 97. Ref. im russkij Wratsch. 1904. No. 44. S. 1481. — 26) Reinhardt, Klinischer Teil in: Genickstarre-Epidemie beim badischen Pionier-Bataillon No. 14 im Jahre 1903 und 1904. Berl. klin. Wochenschr. 1905. S. 883 — 27) H. v. Ziemssen und Friedrich Hess, Klinische Beobachtungen über Meningitis cerebrospinalis epidemica. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. I. 1866. S. 376. — 28) W. Kernig, Zur Kasuistik der Meningitis cerebrospinalis epidemica. St. Petersburger med. Zeitschr. 1866. Bd. X. — 29) Radmann, Weitere Bemerkungen über die epidemische Genickstarre. Deutsche med. Wochenschr. 1905. S. 1020. — 30) Joseph Sailer, The unilaterate occurrence of Kernigs sign as a symptom of local brain disease. The american Journal of the medical Sciences Vol. C. XXIV. No. 5. May 1902. Ref. in deutsche med. Wochenschr. 1902. No. 40. — 31) Widal et Merklen, Un cas d'hémorrhagie meningée avec signè de Kernig. La semaine médicate. 1899. No. 51. p. 405. Zitiert nach Roglet. — 32) Foà, Zerebrospinalhämorrhagie. Riform med. 1905. No. 33. Ref. in deutsche med. Wochenschrift. 1905. p. 1443. — 33) William G. Shields, Report one hundred Cases all non meningits, examined for Kernigs sign. The american Journal of the medical science. Vol. C. XXIV. No. 5. May 1902. Ref. in deutsche med. Wochenschr. 1902. No. 40. Literaturbeilage. — 34) M. J. Rostowzeff, Zur Behandlung des Tetanus. Wratsch. 1901. No. 8. S. 235 (russisch). — 35) L'Ombredane, Un cas de Tetanos. Difficulté du diagnostic avec la méningite cérébrospinale. Absence du signe de Kernig. Presse médicale. 3. Sept. 1898. No. 73. p. 132. Nach Roglet. p. 20. — 36) Fr. Schultze, Die Krankheiten der Hirnhäute und die Hydrozephalie. Nothnagels Handbuch. Bd. IX. Teil 3. S. 147. — 37) M. D. Chanutina, Russkij Wratsch 1902. No. 7. S. 253 (russisch). Ein Fall von Kleinhirntumor. — 38) Klippel, Abcès du cerveau ayant simulé une méningite. Revue neurologique. 1899. 15. Novembre. No. 21. p. 794. Nach Roglet. — 39) P. Lerebouillet, Abcès du cerveau Meningite purulente. Gazette hebdomadaire de Méd. et de Chirurgie. 1898. No. 97. p. 1153. Nach Roglet. — 40) Passow, Ein Fall von perisinuösem Abszess und Sinusthrombose mit Ausgang in Heilung. Berl. klin. Wochenschr. 1895. No. 48. — 41) Jansen, Erfahrungeu über Hirn-Sinusthrombose nach Mittelohr-Eiterungen während des Jahres 1893. Volkmanns Vorträge. No. 130. 1895. — 42) Castorina, Sul valore del signo di Kernig nella meningitide. Nuovo Rivist clin.-therap. 1904. No. 11. Ref. in Zentralbl. f. innere Medizin. 1905. No. 21. S. 535. — 43) F. S. Clark, Three cases of Meningitis, in which Kernigs sign was persistently absent. The american Journal of Medical Science. Vol. CXXIV. No. 5. May 1902. Ref. in deutsche med. Wochenschr. 1902. No. 40. Literaturbeilage. -- 44) Avanzino, Guarigione di un casa di meningite tubercolore. Riforma med. 1903. No. 34. Ref. in Zentralbl. f. innere Medizin. 1904. S. 112. No. 3. — 45) B. Hassin, Kernigs Sign and its pathogenesis. Medical Record. 1905. 5. Sept. Ref. in Zentralbl. f. d. Grenzgebiete d. Med. u. Chir. von Dr. H. Schlesinger.



1906. IX. Bd. No. 6. — 46) Emil Kröber, Ueber sieben Fälle von epidemischer Genickstarre im niederrheinischen Industriebezirk. Münchener med. Wochenschr. 1906. No. 35. S. 1714. — 47) Dieudonné, Wöscher und Würdinger, Die Genickstarre beim ersten Train-Bataillon. München im Januar und Februar 1906. Münchener med. Wochenschr. 1906. No. 35. S. 1715. — 48) E. Dabout, Des formes méningitiques de la Fièvre typhoïde. Thèse de Paris. 1901. — 49) Curschmann, Der Abdominaltyphus. Nothnagels spezielle Pathologie und Therapie. Bd. III. Teil 1. — 50) Dieulafoy, Clinique médicale de l'hôtel Dieu de Paris. III. 1898 bis 1899. p. 341. — 51) A. Chauffard, Du signe de Kernig dans les méningites cérébro-spinales. La Presse médicale. 1901. No. 27. 3. Avril.

III.

Die Entstehung und klinische Bedeutung des Galopprhythmus des Herzens.

Von

Dr. med. **J. Pawinski,**

Oberprimararzt am Hospital zum heiligen Geist in Warschau.

(Mit 1 Kurventafel im Text.)

Bevor wir eine eingehendere Definition des Galopprhythmus des Herzens geben, muss vor allem bemerkt werden, dass derselbe in die Kategorie der dreitönigen Rhythmen gehört.

Der gewöhnliche Herzrhythmus ist ein zweitöniger. Tatsächlich entstehen aber am Herzen nicht zwei Töne, sondern sechs, nach andern acht, oder sogar zehn Töne. Jedoch infolge synchronischer Tätigkeit beider Herzhälften und wegen der Nähe der Tonentstehungsstellen (Herzostien) von einander, sowie auch wegen sehr unbedeutender Zeitdifferenzen zwischen dem Auftreten einzelner Tonbestandteile hört unser Ohr bloss zwei Töne: den systolischen und den diastolischen.

Unter gewissen — zuweilen noch physiologischen, besonders aber pathologischen — Umständen, können die einzelnen Tonbestandteile deutlicher zutage treten und so die Zahl der hörbaren Töne vermehren. So ist es unter anderen bekannt, dass selbst bei gesunden Personen unter dem Einfluss der verschiedenen Atmungsphasen, sei es der erste, sei es der zweite Herzton, eine Verdoppelung erfahren kann.

Die Verdoppelung des ersten Tones [Potain (1)] fällt auf das Ende der Exspiration und den Beginn der Inspiration, diejenige des zweiten Tones — umgekehrt auf den Schluss der Inspiration und den Beginn der Exspiration (Schaefer und Seitz).

Die physiologische[1]) Tonverdoppelung unterscheidet sich von der pathologischen dadurch, dass sie:

1) In deutschen Handbüchern wird die Tonspaltung von der Tonverdoppelung unterschieden. Die erste Bezeichnung wird dann angewendet, wenn die Zwischenzeit zwischen zwei Herztönen sehr klein ist; ist sie grösser, kommt die zweite Benennung in Gebrauch. Diese Einteilung ist indessen in der Tat ungenau, da sie nicht auf der Pathogenese fusst. Unserer Meinung nach ist es überhaupt besser, sich an die Bezeichnung „Tonverdoppelung“ zu halten, und nur dann von Tonspaltung zu sprechen, wenn uns die Entstehungsweise der Erscheinung genau bekannt ist.



1. kurz dauert und rasch vergeht;

2. die zwischen den einzelnen Bestandteilen der verdoppelten Töne verlaufende Zeit überaus kurz ist, weshalb die Töne gewissermassen ineinander zu einem einzigen verlängerten dumpfen Ton zusammenfliessen;

3. streng von den Atmungsphasen abhängig ist.

Die physiologischen sowohl wie die pathologischen Tonverdoppelungen besitzen das gemeinschaftliche Merkmal, dass sie keine deutlichen Veränderungen des Pulses, und namentlich seines Rhythmus verursachen. Zur Kategorie pathologischer Verdoppelungen gehört der Galopprhythmus; er ähnelt dem Rhythmus eines galoppierenden Pferdes.

Ueberhaupt werden zweierlei Galopparten unterschieden, nämlich eine drei- und eine vierschlägige (le galop à trois temps et à quatre temps). Eingehende Studien über den Galopprhythmus des Pferdes wurden von dem bekannten Forscher des Kreislaufs und der Motilität beim Menschen und beim Tiere, Prof. Marey (2) unternommen.

Der dreischlägige Galopp kennzeichnet sich dadurch, dass der erste Schlag durch den linken Hinterfuss eingeleitet wird, der zweite — gleichzeitig durch den linken Vorder- und den rechten Hinterfuss, der dritte endlich durch den rechten Vorderfuss (s. g. Galopp vom rechten Fuss aus). Bei dem Galopp vom linken Bein aus verhält es sich umgekehrt: zuerst das rechte Hinterbein, dann gleichzeitig das hintere linke und vordere rechte und endlich das linke Vorderbein. Der dritte, d. h. der letzte und der folgende erste Fussschlag folgen rasch nacheinander, die Zwischenzeit bei ihnen ist viel kürzer, als diejenige zwischen dem ersten und zweiten oder zwischen dem zweiten und dritten Fussschlag.

Was den Akzent betrifft, so fällt derselbe, je nach der Dressur des Pferdes, entweder auf den letzten oder auf den mittleren, d. h. den zweiten Fussschlag. Beim Galopp eines nicht gerittenen Bauernpferdes ist der dritte Schlag stärker, bei einem gutgerittenen nimmt der zweite Fussschlag die Oberhand.

Der oben beschriebene Galopp ist der gewöhnliche, mit welchem wir den Galopprhythmus des Herzens vergleichen.

Der vierschlägige Galopp unterscheidet sich von dem vorher genannten dadurch, dass dabei die Fussschläge der vier Beine jedes einzeln in gewissen Zeitabschnitten erfolgen. Die Ursache davon liegt in der Teilung des zweiten (d. h. des diagonalen) Schlages in zwei einzelne Schläge. Nach diesem Rhythmus, den man Rennrhythmus (gal. de course oder carrière) nennt, können nur dressierte Pferde und nur auf kurzer Strecke laufen.

Eine Aehnlichkeit dieses Galopps mit der Rhythmik des menschlichen Herzens wurde bisher nicht bemerkt.

Nach dem oben Gesagten, sowie auch auf Grund klinischer Beobachtungen kann folgende Definition des Galopprhythmus des Herzens beim Menschen gegeben werden:

1. Es ist dies ein dreitöniger Rhythmus, dessen einzelne Töne von einander durch ungleiche Zwischenzeiten geschieden sind, wobei der dritte Ton dem ersten näher als dem zweiten auftritt. Auf ihn fällt auch der Akzent (Potain), woher man diesen Rhythmus mit einem Anapest (⏑ ⏑ –) vergleichen kann. Fräntzel (3) hingegen hält nur einen solchen Rhythmus für Galopprhythmus, bei welchem der Akzent auf den zweiten Ton fällt, also einem Daktylus ähnlich (⏑ – ⏑).



2. Der Galopprhythmus wird gewöhnlich von **Beschleunigung der Herztätigkeit (Tachycardia)** begleitet, so wie auch von

3. einem **leisen Klopfen des Herzens an die Brustwand** in der Nähe der Herzspitze zur Zeit des Auftretens des dritten Tones. Dasselbe tritt dicht vor dem gewöhnlichen Spitzenstoss des Herzens, während der Systole der Herzkammern auf.

Unter den drei vernehmbaren Tönen sind die zwei ersten die gewöhnlichen normalen Herztöne, der dritte hingegen ist ein supplementärer. Er wird während der sogenannten grossen Pause, d. h. zur Zeit der Kammerdiastole vernommen, mit anderen Worten, während der präsystolischen Herzperiode, daher seine Benennung präsystolischer Ton. Derselben Ursache wegen wird auch der Galopprhythmus **präsystolischer Galopprhythmus (galop présystolique)** genannt, um ihn von anderen, weniger typischen Galoppformen zu unterscheiden, deren Einreihung in die Kategorie des Galopprhythmus sogar gewissen Zweifeln begegnet. Wegen der Meinungsunterschiede über die Priorität der Beschreibung des Galopprhythmus des Herzens wollen wir zuerst die Geschichte des genannten Rhythmus beibringen.

Nach französischen Autoren [E. Barié (3), H. Gillet (5)] soll Bouillaud der Erste gewesen sein, welcher den Namen des Galopprhythmus in die Semiotik der Herzkrankheiten eingeführt habe. Trotz aufmerksamer Durchsicht beider Ausgaben (6) des Werkes dieses Klinikers, des Pariser (1835) und des Brüsseler (1836) war ich nicht imstande irgendwelche Erwähnung über diesen Rhythmus zu finden. Bouillaud bemerkt zwar, dass er zuweilen anstatt zweier gewöhnlicher Herztöne drei oder vier Töne gehört habe, dies kam aber nur in Fällen von Stenose eines der Herzostien mit Klappenverdickung, meistens bei Stenose des linken venösen Ostiums, vor. Der Autor hat also den von ihm schon zuvor beschriebenen **bruit de rappel** im Sinne, welcher sich, wie wir später sehen werden, von dem Galopprhythmus in mancher Hinsicht unterscheidet.

Eine Vermehrung der Tonzahl bemerkte Bouilllaud auch bei mit Arhythmie behafteten Personen, dies war also bloss eine scheinbare Vermehrung und keine tatsächliche (falscher Galopprhythmus). Beim Mangel von Beweisen seitens des Bouillaudschen Werkes selbst dürfte man sich in der Frage der Priorität des Galopprhythmus nur auf die Glaubwürdigkeit Potains berufen. Derselbe versichert, als Extern an der Krankenstation Bouillauds im Jahre 1847 mehrmals aus dem Munde seines Meisters die Bezeichnung „Galopprhythmus“ vernommen zu haben.

Was Skoda (7) betrifft, so finden wir auch bei ihm nirgends den Ausdruck „Galopprhythmus“. Wir möchten aber dadurch nicht sagen, dass dieser auf dem Gebiete der Perkussion und Auskultation so ausgezeichnete Forscher bei Kranken den genannten Rhythmus nicht bemerkt habe. Dies ist aus seinen eigenen Worten ersichtlich:

„Ich habe einige Male statt des zweiten Tones über den Ventrikeln zwei Töne gehört; statt des gewöhnlichen Tick-Tack hörte man Tick-Tack-Tack. Bei einem phthisischen Knaben hatten sich die zwei Töne statt des einen zweiten einige Tage vor dem Tode eingefunden und die Erscheinung dauerte bis zu dem Tode an. Das Herz zeigte bei der Sektion nicht die geringste Abnormität. Seitdem habe ich den doppelten zweiten Ton über den Ventrikeln im Beginne der Perikarditis vor dem Erscheinen des Reibungsgeräusches öfters vernommen. Das Vorkommen zweier Töne statt des zweiten Tones über den Ventrikeln lässt sich nach keiner der bisherigen



Ansichten über die Ursache des zweiten Herztones erklären. Wenn beim Vorhandensein zweier Töne statt des zweiten die Herzbewegung beschleunigt und der mit der Kammersystole zusammenfallende — erste — Ton laut ist, so ahmen diese Töne das Getöse entfernter Trommeln nach."

Skoda unterscheidet die obige Tonverdoppelung von der Verdoppelung oder Verdreifachung des zweiten Tones, welche bei Stenose des linken venösen Ostiums auftritt. Er bemerkt, dass man die erste besonders über den Herzkammern zu hören bekommt, die zweite hingegen an der Stelle der Auskultation der halbmondförmigen Klappen der Lungenarterie (an der Herzbasis). In diesem letzteren Falle sucht Skoda das Symptom durch ungleichzeitige Entstehung des zweiten Tones in der Aorta und der Lungenarterie zu erklären, welche in dem grossen Druckunterschiede in diesen beiden Gefässen ihre Ursache habe. Was den erstgenannten Rhythmus betrifft, so war der Autor, wie schon bemerkt, nicht imstande sich dessen Entstehung nach den zurzeit herrschenden Ansichten über die Entstehung des zweiten Tones zu erklären. Ungerecht ist demnach der Vorwurf Traubes, dass Skoda sich nicht genau Rechenschaft über die beiden Rhythmusarten gegeben und dieselben mit einander verwechselt habe.

Traube (8) beschreibt einen Fall, bei welchem „eine Art von Galopp-Rhythmus" auftritt: bei einem mit chronischem Bronchialkatarrh, Lungenemphysem und Herzadynamie befallenen Kranken hörte man an dem oberen Teile der Herzgrube drei Töne, nämlich: einen präsystolischen, systolischen und diastolischen.

In der Epikrise bemerkt der Autor, indem er der Pathogenese des genannten Rhythmus nachgeht, dass die beiden den Doppelton bildenden Schallmomente von einander und vom ersten Herzton nicht durch gleiche Pausen getrennt waren, sondern dass die Pause zwischen dem zweiten Schallmoment und dem nächstfolgenden systolischen Tone kleiner war, als diejenige, durch welche es von dem ersten Schallmoment geschieden war, auch kleiner war als die Pause, welche den systolischen Ton von dem ersten Schallmoment schied. Es bildete so das zweite Schallmoment des diastolischen Doppeltons gleichsam einen Vorschlag an dem nächstfolgenden systolischen Ton.

Den oben beschriebenen Rhythmus stellt Traube in Form folgender Zeichen dar: ⊥ ◡..◡ | ⊥....◡....◡ | ⊥ usw.

Hier muss noch hinzugefügt werden, dass gleichzeitig mit dem zweiten Teile des verdoppelten, diastolischen Tons ein Klopfen des Herzens an das Epigastrium fühlbar war, wonach der zweite Tonschlag folgte. Das erste schreibt der Autor der Systole des Vorhofs, das zweite der Systole der Herzkammer zu. Daraus folgt, dass die von Traube gegebene Definition des Galopprhythmus sich prinzipiell nicht von der jetzt durch die meisten Kliniker angenommenen unterscheidet.

Mit Potain beginnt eine neue Periode in der Forschung über den Galopprhythmus. Die Arbeiten dieses verdienten französischen Klinikers warfen viel Licht auf die Pathogenese des dreitönigen Rhythmus, besonders durch die Anwendung der graphischen, in Frankreich durch Marey angebahnten Methode (Kardio- und Sphygmographie).

Potain (9) zählt den Galopprhythmus zu den dreitönigen Rhythmen, bei welchen zwei Töne die gewöhnlichen beiden Herztöne sind, der dritte aber ein supplementärer (ton surajouté) ist. Dieser letztere ist ein präsystolischer nnd tritt mehr in Form einer palpatorischen Erscheinung als in Form eines auskultatorischen Symptoms zutage.[1]) Die Entstehung des supplementären Tones, also des Galopprhythmus erklärt Potain folgendermassen: infolge gesteigerten Druckes in dem arteriellen Kreislauf und verminderter Herztätigkeit wegen Veränderung des Herz-

1) „C'est un choc, un soulèvement sensible; c'est à peine un bruit."

muskels steigt der Druck in der linken Kammer und der Blutabfluss aus dem Vorhof in die Kammer kann nicht normal von statten gehen. Als Folge derartiger Stauung kommt es zur Hypertrophie des Vorhofs, dessen Tätigkeit vornehmlich in der präsystolischen Periode zutage tritt; zu dieser Zeit drängt die Blutwelle mit vermehrter Kraft in die Kammer, die Wände derselben werden infolge sklerotischer Veränderungen bezw. Elastizitätseinbusse plötzlich erweitert und rufen den genannten supplementären Ton hervor. Ebenfalls als Folge dieser Erweiterung tritt der Schlag der Kammer an die Brustwand, unmittelbar vor dem eigentlichen Spitzenstoss (ictus cordis), ein.

Gleichzeitig von der Herzspitze, der Radialarterie oder Karotis und der Vena jugularis aufgenommene kardio- und sphygmographische Kurven haben gezeigt, dass der supplementäre Ton in die Zeit der Kammerdiastole, oder, genauer gesprochen, in die präsystolische Periode fällt, nämlich dann, wenn der Kardiograph die der Vorhofsystole entsprechende Wölbung verzeichnet. Diese, dicht der von der Kammersystole abhängigen Wölbung vorangehende Vorhofwölbung ist viel deutlicher und grösser, als dies bei gesunden Menschen der Fall ist. Gleichzeitig mit der besagten Wölbung tritt eine ähnliche, obwohl seichtere, an der die Bewegungen der Jugularis veranschaulichenden Kurve auf. Diese letztere Wölbung entspricht der Systole des rechten Vorhofs.

Infolge der Forschungen Potains begann man sich lebhaft mit der Frage des Galopprhythmus zu beschäftigen, wie dies durch zahlreiche, ausserhalb Frankreichs erschienene Arbeiten bewiesen wird. Leichterer Orientierung wegen wollen wir dieselben in gewisse Gruppen einreihen, je nachdem ihre Autoren die Genese des Galopprhythmus auffassen.

1. In die erste Gruppe gehören diejenigen Autoren, welche die Entstehung des supplementären Tones bei dem besagten Rhythmus von der vermehrten Systole des Vorhofs abhängig machen, und zwar: a) in engerem Sinne: Exchaquet (10), Johnson (11), Lepine (12), Krehl (13), Krieger et Small (14), D. Gerhard (15), W. B. Obrastzoff (16); b) in weiterem Sinne: Potain (loc. cit.), François-Frank (17), E. Barié (18), Rosenbach (19), Huchard (20). Zur zweiten Gruppe können diejenigen Autoren gezählt werden, nach denen bei der Entstehung des Galopprhythmus hauptsächlich die linke Herzkammer tätigen Anteil nimmt: D'Espine (21), Bouveret et Chebalier (22), Henri Chauveau (23). Die dritte Gruppe umfasst diejenigen Autoren, welche in der gleichzeitigen Systole beider Herzkammern die Ursache des Galopprhythmus ersehen: Sibson (24), Barr (25), Leyden (26), Peter (27).

Bezüglich der ersten Gruppe a) in engerem Sinne (Exchaquet usw.): Die Anhänger dieser Gruppe behaupten, dass die gesteigerte Systole des Vorhofs allein, selbst ohne Anteil der Herzkammer die Quelle des Tons sei und zusammen mit den beiden normalen Herztönen den Galopprhythmus bilden kann. Sie stützen sich hierbei auf das Auftreten einer deutlichen Wölbung[1]) in den Kardiogrammen, entsprechend der Vorhofsystole, gleichzeitig mit dem dritten Herzton, sowie auch auf die Beobachtungen Krehls an Tieren, wonach die Vorhofsystole allein einen Muskelton hervorrufen kann.

Auf Grund zahlreicher, mit Prof. Holowinski (28—29) aufgenommener, den Galopprhythmus darstellender, Kardio- und Sphygmo-

1) Diese präsystolisch genannte Wölbung entsteht im Kardiogramm nach der allgemein angenommenen Ansicht Mareys infolge des Anklopfens der Kammer und nicht des Vorhofs an die Brustwand. Dieser Anschlag verdankt aber seinen Ursprung der während der Vorhofsystole aus dem Vorhof in die Kammer einströmenden Blutwelle.



gramme (Nephritis interstitialis, Myocarditis, Arteriosclerosis) sind wir zu der Ueberzeugung gelangt, dass der während der Zeichnung der Vorhofwölbung hörbare (supplementäre) Ton in enger genetischer Abhängigkeit von der Herzsystole, d. h. protosystolisch sein kann.

Schon zu Beginn unserer Forschungen bei Anwendung gewöhnlicher Methoden zur Aufzeichnung zweier Herztöne fiel es uns auf, dass, selbst bei gesunden Leuten, der erste Herzton nicht immer auf den Punkt a (Ictus cordis), der allgemein als der Anfang der Kammersystole betrachtet wird, fiel (siehe die Kardiogr. Tafel No. 1). Zuweilen verschob er sich am Kardiogramm in der Richtung der Vorhofwölbung der vorhergehenden Herzrevolution.

Spätere mittels viel genauerer Zeichnungsweise der Herztöne unternommene Forschungen (mikrophonisch-optische Methode, Newtonsche Ringe) an dem von Prof. Holowinski erdachten Apparate bestätigten die Richtigkeit unserer Beobachtungen. Es zeigte sich nämlich, dass bei Kranken mit gesteigerter Gefässspannung, welche gewöhnlich der Entwickelung der Sklerose vorangeht (Praesclerosis), der erste Herzton nicht auf den Punkt a fällt, sondern ein wenig früher auftritt.

In der weiteren Entwickelung des sklerotischen Prozesses, wenn der Blutdruck in den Arterien immer grösser wird und das Herz angestrengt arbeitet, um die Widerstände im Gefässsystem zu überwinden, tritt der erste Ton im Verhältnis zum Punkt a immer früher auf und ist zuweilen schon auf der absteigenden Linie der der Vorhofsystole entsprechenden Wölbung (i k a) hörbar.

In manchen Fällen erfährt, gleichzeitig mit dem früheren Auftreten des ersten Tons, auch die auf die Kammersystole fallende Zeit, namentlich ihr erster Teil (d. h. diejenige von Beginn der Kammersystole bis zur Oeffnung der halbmondförmigen Klappen, sog. Martiussche Verschlusszeit) eine Verlängerung. Dadurch wird das Verhältnis der kleinen Pause zur grossen verändert, der Herzhythmus nimmt die Merkmale des sog. Pendelrhythmus an und der Puls wird etwas seltener als zuvor (Kardiogr. No. 2).

Später wird der Puls mit der Steigerung des arteriellen Druckes (Hypertensio) häufiger (Tachycardia) und der Herzrhythmus ähnelt dem Rhythmus eines galoppierenden Pferdes. Dieser Rhythmus entsteht entweder aus dem gewöhnlichen Rhythmus oder, was häufiger der Fall, aus dem Pendelrhythmus. Die zu dieser Zeit aufgenommenen Kardiogramme (Kardiogr. No. 3) haben gezeigt, dass der erste Ton hier noch früher auftritt als vorher, nämlich auf der Höhe der der Vorhofsystole entsprechenden Wölbung. Zuweilen weicht sogar der erste Ton noch mehr von der Vertiefung a ab, man hört ihn alsdann auf der aufsteigenden Linie der Vorhofsystole (i k a). Gleichzeitig wird auch diese Wölbung um so viel grösser, dass sie zuweilen an die von der Kammersystole abhängige Wölbung (a b c) erinnert.



Ein andermal tritt an einer Seite (k a) der Vorhofwölbung eine Seite (a b) der der Kammersystole entsprechenden Wölbung auf. Auf diese Weise kann es scheinen, als ob wir es mit einer einzigen, von der Kammersystole stammenden, am Punkte a eingeknickten Kurve i k a b

zu tun hätten. Aus einer solchen Kurve könnte man auf die Anwesenheit einer verdoppelten Kammersystole im Sinne d'Espine's schliessen.

Unter solchen Verhältnissen kann uns nur eine äusserst genaue automatische Aufnahme der Herztöne mittels der Methode von Prof. Holowinski vor Irrtümern behüten und Aufschluss darüber geben, was an der Kurve dem Vorhofe und was der Herzkammer zukommt.[1])

Was die Grösse der Vorhofwölbung i k a betrifft, so müssen wir bemerken, dass dieselbe, wie aus unseren Untersuchungen ersichtlich, nicht bloss mit der Stärke der Vorhofsystole, sondern auch mit der Atmungsphase in Verbindung steht.

Es kommt auch vor, dass die präsystolische Wölbung ein wenig früher als gewöhnlich im Verhältnis zu der Kammersystole auftritt, d. h. dass die Entfernung des Punktes a von k (der vorhergehenden Herzrevolution) grösser wird.

Ausser dem oben erwähnten, der Vorhofwölbung entsprechenden Tone wird während des Galopprhythmus noch ein anderer Ton hörbar, welcher der Vertiefung a entspricht, also derjenigen Stelle, die wir als die des ersten Herztons ansehen. Mit anderen Worten, anstatt eines einzelnen systolischen Tones, treten zwei Töne, wie eine Spaltung desselben, zutage.

Auf den ersten dieser Spalttöne fällt gewöhnlich der Akzent. Die sie scheidende Zeit beträgt durchschnittlich 0,06—0,08″, zuweilen erlangt sie aber bis 0,11″. Dem ersten dieser Töne entspricht eine leichte Hebung des Interkostiums, meistens an der Stelle des der Brustwand anliegenden Herzens, namentlich in der Gegend der Herzspitze. Dann folgt der stärkere, gewöhnliche Spitzenstoss (Ictus cordis), gleichzeitig mit dem zweiten Spalttone.

Was die Genese der genannten Töne selbst anbelangt, so ist dieselbe unserer Ansicht nach die folgende: unter normalen Verhältnissen bei genügender Kraft des Herzmuskels erfolgt die Spannung und Oszilation der Vorhofkammerklappen fast gleichzeitig mit der Kontraktion (Systole) des ganzen Herzmuskels, daher fliessen der Klappenton und der Muskelton in einen einzigen Ton zusammen. Bei Fällen von Galopprhythmus, bei welchen die Leistungsfähigkeit des Herzmuskels, trotz seiner Hypertrophie, vermindert ist, verhält sich die Sache anders: infolge unzulänglicher Entleerung der linken Kammer bezw. Blutstauung in ihrer Höhle steigert sich die Arbeit des linken Vorhofs. Die Folge davon ist Hypertrophie und Dilatation des Vorhofs. Aber infolge verstärkter Kontraktion des Vorhofs, einer grösseren Blutwelle als gewöhnlich und beschleunigter Herzaktion erfolgt die Spannung der Vorhofkammerklappen und ihr Schluss (Klappenton) früher als dies normal vor

1) Ausserdem kann sich in zweifelhaften Fällen die gleichzeitige Aufnahme des Kardiogramms mit dem Sphygmogramm der Jugularis nützlich erweisen. Dann tritt synchronisch mit der Wölbung i k a die Wölbung k' auf, welche von der Erhebung der Venenwand während der Vorhofsystole abhängig ist.



sich geht. Hingegen erfolgt die eigentliche Kontraktion des ganzen Herzmuskels, sei es wegen verspäteter Leitung des motorischen Reizes (vom Vorhof in die Herzkammer), sei es wegen verringerter Kontraktionsfähigkeit der Muskelfasern, später als bei normalen Verhältnissen. Dieser Muskelkontraktion entspricht der Muskelton, welcher von einem kräftigeren sog. Spitzenstoss begleitet wird.

Kurz, wir haben es mit einer Spaltung (Verdoppelung) des ersten Tones zu tun. Den Ursprung dieser Spaltung bildet unzweifelhaft die vermehrte Arbeit des Vorhofs, indessen entsteht das auskultatorische Phänomen selbst in der Herzkammer. Der erste aus der Spaltung des systolischen Tones entstandene Ton ist eben jener dritte, von Potain supplementär genannte Herzton beim Galopprhythmus. Aus obigem folgt, dass wir uns der protosystolischen Entstehung des Galopprhythmus zuneigen.

Obrastzoff ist ebenfalls Anhänger der von uns soeben angegriffenen Theorie. Er stützt sich hierbei auf die schon ehemals von Huertle (30) und Gerhard (loc. cit.) ausgesprochene Ansicht, wonach unter normalen Verhältnissen der erste Herzton nicht nur durch den bei der Kammersystole entstehenden Ton, sondern zugleich auch durch den von der Vorhofsystole abhängigen gebildet wird. Indessen hören wir wegen des unbedeutenden Zeitabstandes zwischen diesen beiden Phänomenen (0,02 bis 0,04″) nur einen Ton.

Bei gewissen pathologischen Umständen kann nun eine gewisse Spaltung des ersten Tones entstehen und je nach grösserer Dischronie zwischen der Vorhof- und Kammersystole kann es sogar zu einer deutlichen Spaltung des ersten Tones kommen.

Solche Umstände walten eben nach der Ansicht Obrastzoffs bei Kranken mit Galopprhythmus vor, nämlich bei Herzmuskelleiden, bei hohem arteriellen Druck, Ueberfüllung der linken Herzkammer, Stauung im linken Vorhof und Verspätung der motorischen Leitung. Sie eben führen zu bedeutendem Zeitabstande zwischen dem Auftreten der Vorhofs- und Kammersystole.

Nach Obrastzoff soll beim Galopprhythmus der Vorhofston aus der erwähnten Spaltung des ersten Tones entstanden, eben den sogenannten supplementären Ton bilden.

Gegen diese Theorie sprechen folgende Daten:

1. Die Dyschronie zwischen der Vorhofs- und der Kammersystole im Sinne des Autors kommt zwar bei dem Galopprhythmus vor, kann aber nicht als die unerlässliche Bedingung des genannten Rhythmus gelten. Die durch Potain, Kriege, Small und andere angegebenen, sowie auch unsere eigenen Kardiogramme zeigen, dass gewöhnlich der der Vorhofsystole entsprechenden Wölbung unmittelbar die Vertiefung a, d. h. die Systole der Herzkammer folgt, dass also das Zeitintervall zwischen den beiden Kontraktionen ungemein gering ist.

2. Bestände tatsächlich eine so bedeutende Dyschronie, wie die in Rede stehende, so müsste dieselbe eine merkliche Störung im kleinen Kreislauf hervorrufen, besonders am Pulse der Halsvenen, was gewöhnlich bei dem Galopprhythmus nicht stattfindet.

3. Selbst in den Fällen, wo wir es tatsächlich mit bedeutendem Zeitintervall zwischen der Vorhofs- und Kammersystole zu tun haben, z. B. bei mit Adams-Stokesscher Krankheit Befallenen, hört man in den Pausen zwischen der Systole der Herzkammern gar keinen Ton, obwohl die Vorhöfe sich kontrahieren, wie aus den gleichzeitig aufgenommenen Syhygmogrammen der Halsvenen zu ersehen ist. Was alsdann unser Ohr erreicht, ähnelt mehr einem ungemein feinen Geräusch als einem Ton.

Gruppe I. b) An die Spitze dieser Autorengruppe ist vor Allem Prof. Potain zu stellen. Wie wir schon bemerkten, entsteht seiner Ansicht nach der supplementäre Ton beim Galopprhythmus durch plötzliche Erweiterung der krankhaft veränderten Wände der linken Herzkammer — gegen das Ende ihrer Diastole, infolge der Systole des Vorhofs, oder mit anderen Worten durch die aus dem Vorhof in die Kammer strömende Blutwelle (Théorie de la brusque tension diastolique). Dieser Theorie pflichtet fast vollständig François Frank (loc. cit.) infolge seiner physiologischen und klinischen Forschungen bei. Man könnte gegen dieselbe folgende Einwürfe vorbringen:

1. Sklerotische (interstitielle) Veränderungen der linken Herzkammer können nicht als unumgängliche Bedingung des Galopprhythmus betrachtet werden. Denn der Galopprhythmus tritt häufig bei Hypertension der Gefässe schon zu Beginn der Sklerose ein, wenn die Veränderungen am Herzen noch sehr unbedeutend sind, oder nur in gewissen kleinen Abschnitten des Herzmuskels Platz greifen.

2. Der Galopprhythmus tritt nicht einmal konstant bei Personen auf, die mit den von Potain genannten Veränderungen der Herzwände behaftet sind.

3. Die Entstehung des Galopprhythmus bei akuten Infektionskrankheiten, wie Typhus, fibrinöser Pneumonie usw. erklärt Potain durch einen ganz entgegengesetzten Zustand des Herzmuskels, nämlich durch Asthenie desselben.

Es müssen also noch andere Faktoren bei der Entstehung des besagten Rhythmus mit im Spiele sein. Unter ihnen spielen diejenigen eine wichtige Rolle, welche die Herzaktion beschleunigen: wird unter dem Einfluss reger Bewegung oder nervöser Erregung der Puls frequenter, so hört man sofort den Galopprhythmus, welcher wieder verschwindet, sowie der Kranke sich beruhigt und der Puls seltener wird.

II. Gruppe. Repräsentant der Theorie, nach welcher bei der Entstehung des Galopprhythmus der Vorhof gar nichts zu tun habe, und bloss die Herzkammer allein eine Rolle spielt, ist Prof. D'Espine aus Genf. (Théorie protosystolique du bruit de galop). Nach seiner Ansicht verdankt der supplementäre Ton dem Umstande seinen Ursprung, dass die Kammersystole in zweifachem Tempo vor sich geht. Wenn die Herzkammer durch eine Systole die in gewissen Fällen von vermehrter Gefässspannung vorhandenen Hindernisse nicht bewältigen kann, so vollzieht sie noch eine zweite Kontraktion (Systole). Auf diese Weise schliessen sich die Vorhof-Kammerklappen zweimal und man hört anstatt eines Tones deren zwei. Sie eben, gemeinschaftlich mit dem normalen zweiten, vom Schluss der halbmondförmigen Klappen abhängigen bilden drei Töne, also den Galopprhythmus. Zu ähnlichen Schlüssen ist der genannte Autor auf Grund von bei Personen mit Galopprhythmus aufgenommenen Kardiogrammen gelangt. Die aufsteigende, die Kammersystole darstellende Linie ist nicht ununterbrochen, wie dies normalerweise der Fall



ist, sondern stellt ungefähr an der Hälfte ihres Weges eine Knickung dar (sie besteht demnach wie aus zwei Teilen, einer zweifachen Systole der Kammer entsprechend.)

Zur Stütze seiner Meinung führt D'Espine an, dass bei manchen Tieren, namentlich beim Pferde die Kammersystole oft in zwei und zuweilen sogar in drei Absätzen erfolgt. Er beruft sich auch auf die Arbeiten Traubes, Rosensteins, Lepines, Fredericques, Contejeans, welche behaupten, dass die Herzsystole keine einfache Kontraktion ist, sondern aus mehreren Muskelkontraktionen bestehe. Diese Theorie fand wenig Anhänger — Bouveret und Chabalier ausgenommen. Gegen die Theorie D'Espines könnte man einwerfen, dass der von ihm beschriebene Galopprhythmus kein eigentlicher präsystolischer Galopprhythmus sei, bezw. in die Kategorie des unter dem Namen galop mésosystolique beschriebenen systolischen gehört.

Zweitens würde es nach der Theorie D'Espines schwer fallen, gewisse Variationen des Galopprhythmus, besonders des diastolischen zu erklären.

Drittens konnte die Knickung der systolischen Kurve, die wir in den Kardiogrammen des Autors finden, durch ungewöhnliche Lage und Grösse der sogenannten präsystolischen Wölbung im Vergleich mit der der Kammersystole entsprechenden entstehen, was wir schon vorhin erwähnten.

Den Ausgangspunkt des Galopprhythmus soll nach D'Espine der Trabrhythmus (bruit de trot) bilden, dadurch gekennzeichnet, dass der erste Ton verdoppelt ist, und dessen beide Bestandteile durch einen kleinen Zeitabstand von einander geschieden sind. Es ist dies also gewissermassen eine Spaltung des ersten Tones, wobei der Akzent auf den zweiten Teil des gespaltenen Tones fällt. (⏑ – ⏑)

Anhänger der Theorie der protosystolischen Entstehung des Galopprhythmus ist auch Henri Chauveau (loc. cit.), jedoch in anderem Sinne als D'Espine. Nach ihm soll die Quelle des dritten (supplementären) Tones in der Kontraktion der Papillarmuskeln des Herzens (während der sogenannten Intersystole) liegen [A. Chauveau (31)].

Devié und Tripier (32) behaupten, dass der Galopprhythmus hauptsächlich der Hypertrophie der rechten Herzkammer, in Verbindung mit Dilatation des sogenannten Infundibulum seinen Ursprung verdanke. Diese Theorie hat wenige Anhänger schon aus dem Grunde gefunden, weil nicht die Hypertrophie der rechten, sondern diejenige der linken Herzkammer als hervorragende Bedingung des typischen Galopprhythmus betrachtet wird.

Endlich muss der dritten Autorengruppe Erwähnung getan werden, nach denen der Galopprhythmus infolge ungleichzeitiger Systole der linken und rechten Herzkammer entstehe. Dies soll bei bedeutenden Unterschieden des Blutdruckes in beiden Kammern erfolgen, wie dies bei der Arteriosklerose vorkommt. In der Kammer mit höherem Druck (der linken) tritt der Verschluss der Vorhofkammerklappe später ein, als in derjenigen mit kleinerem Drucke (der rechten) — daher die Spaltung des ersten Herztones.

Die Erklärung der Entstehung des Galopps ist aber derjenigen ähnlich, welche die Verdoppelung des ersten Tones bei gesunden Leuten unter dem Einflusse verschiedener Atemphasen erläutert (Potain).

Diese Autorengruppe wird durch den englischen Kliniker Sibson (loc. cit.) repräsentiert. Ihm folgten in Deutschland Leyden, in Frankreich Peter und in Englard Barr und andere. Die Theorie fand wenig Anklang bei den Klinikern besonders deshalb, weil die ungleichzeitige Systole der Herzkammern beim Menschen recht zweifelhaft ist, wie dies Riegel (33) eingehend in seiner Arbeit über Arrhythmie dargetan hat. Bis jetzt wenigstens haben uns die klinischen Beobachtungen keine genügenden Beweise dafür geliefert.

Bei Tieren verhält sich die Sache anders, bei ihnen kann die Existenz der Herz-

systole unter gewissen Umständen keinem Zweifel unterliegen, wie dies besonders durch die Experimente Knolls (34) nachgewiesen wurde.

Neben dem linksseitigen Galopprhythmus, von welchem bis jetzt die Rede war, besteht noch nach Potain (34) ein rechtsseitiger Galopprhythmus. Seine Ursprungsquelle soll in der rechten Herzhälfte liegen. Er tritt besonders bei Magen- und Leberleiden auf, welche auf reflektorischem Wege vermittelst der Zweige des Sympathikus Kontraktionen der feinen Zweige der Lungenarterie hervorrufen können. Infolgedessen steigt der Blutdruck im kleinen Kreislauf, die Arbeit des rechten Herzens steigert sich, und die Folge davon ist Verstärkung des zweiten Tones der Pulmonalis. Die Herzdämpfung erfährt oftmals eine Vergrösserung des Querdurchmessers nach rechts und in der Präkordialgegend wird im präsystolischen Stadium eine leichte Hebung fühlbar, eine Art Oszillation der Brustwand, besonders in den betreffenden Interkostalräumen. Bei der Auskultation des Herzens treten drei Töne zutage, worunter zwei die normalen Herztöne sind, der dritte soll der supplementäre Ton sein.

Dieser Rhythmus nach dem Typus des Anapests (zwei kurze, eine lange) tritt, ebenso wie der linksseitige Galopprhythmus, während der Herzdiastole auf, am Schlusse derselben, also zurzeit der Vorhofsystole. Er ist am deutlichsten in der Gegend des Epigastriums hörbar, am unteren Teile des Brustbeins, kurz an den dem rechten Rande und der Vorderfläche des Herzens entsprechenden Stellen.

Der rechtsseitige Galopprhythmus tritt oft in Begleitung heftiger, von Störungen im kleinen Kreislauf abhängiger Atemnot zutage. Er ist kein so konstantes Symptom wie der linksseitige Galopprhythmus und fehlt, wie dies Potain und sein Schüler Barié zugeben, in vielen Fällen vollständig.

Was uns betrifft, so müssen wir, ohne zu leugnen, dass Magen- und Leberstörungen bei manchen Kranken das von Potain entworfene Bild liefern können, gestehen, dass es uns niemals gelungen ist in ähnlichen Fällen einen typischen Galopprhythmus zu konstatieren. Auch H. Huchard spricht sich recht skeptisch über den rechtsseitigen Galopprhythmus aus.

Ausser dem typischen (präsystolischen) Galopprhythmus beschreiben die Autoren noch einige Varietäten, die gewisse mit demselben gemeinsame Merkmale besitzen, sich aber in Hinsicht ihrer klinischen Bedeutung von ihm wesentlich unterscheiden. Am ähnlichsten ist dem klassischen Galopprhythmus: 1. der sog. diastolische Galopp (galop diastolique, ou protodiastolique): der dritte supplementäre Ton erscheint nicht gegen das Ende der Diastole, sondern ein wenig früher, woher er sich von dem ihm folgenden ersten Tone der nachfolgenden Herzrevolution mehr entfernt und sich mehr dem ihm vorangehenden zweiten Tone nähert. Ist diese Entfernung unbedeutend, so ist unser Ohr nicht imstande diese Veränderung wahrzunehmen. Entfernt sich aber der supplementäre Ton bedeutend von dem ihm nachfolgenden ersten Tone der folgenden Herzrevolution, was meistens bei der Verlangsamung der Herzaktion geschieht, so nähert er sich dem zweiten vorangehenden Tone; auf diese Weise kann er sich in der Mitte der grossen Pause einfinden (galop mesodiastolique).

Dieser Rhythmus verliert indessen den Charakter des Galopps, denn er wird nicht von Tachykardie begleitet; er ist demnach tatsächlich nur



ein dreitöniger Rhythmus, für welchen wir die Benennung „Flegel-(Dresch-)rhythmus" vorgeschlagen haben. Er erinnert nämlich an den Rhythmus beim Getreidedreschen infolge abwechselnder Flegelschläge dreier Personen. Das Zeitintervall zwischen dem zweiten und dritten Schlage ist kürzer als zwischen dem ersten und zweiten.

Zuweilen nähert sich der supplementäre Ton noch mehr dem zweiten Herztone und bildet gewissermassen eine Verdoppelung desselben und dann wird der besagte Rhythmus dem sog. bruit de rappel sehr ähnlich. Es ist das der sog. galop postsystolique, weil der Supplementärton nach dem Verschlusse der halmondförmigen Klappen zu Beginn der Diastole auftritt. Was die Entstehung des diastolischen Galopps betrifft, so ist sie derjenigen des prädiastolischen analog, nur mit dem Unterschiede, dass seine Quelle nicht in der Vorhofsystole liegt, sondern in der Aspirationskraft der linken Herzkammer, oder, genauer gesprochen, in dem aus dem Vorhof in die Kammer zu Beginn ihrer Diastole fliessenden Blutstrome (flot de l'oreillette — Marey). Am besten kann man sich darüber an während des Auftretens dieses Galopps bei Kranken aufgenommenen Kardio- und Sphygmogrammen orientieren.

Der dritte supplementäre Ton tritt nur dann auf, wenn nach beendeter Systole der Herzkammer am Punkte g (der Tafel) derselbe sich mit dem aus dem Vorhof strömenden Blute anfüllt und die Kurve in Form einer unbedeutenden Wölbung g h i ansteigt. Diese Wölbung erscheint vor der folgenden — grösseren Wölbung i k a, welche der Vorhofwölbung entspricht. Der besagten Wölbung entspricht die Vertiefung (h^1), wie eine Einsenkung, an dem die Bewegungen der Halsvene darstellenden Sphygmogramm. Sie weist auf den Abfluss des Blutes aus den Venen in den Vorhof und in die Kammer hin. Dagegen trat beim präsystolischen Galopp am Sphygmogramm der Halsvene die Erhebung k^1 auf, abhängig von dem sistierten Blutabfluss aus den Venen ins Herz infolge der Vorhofskontraktion (Systole). Ob auch bei diesem protodiastolischen Galopp der dritte supplementäre Ton auf ähnliche Weise entsteht wie bei dem präsystolischen, d. h. infolge vorzeitiger Spannung der Vorhofkammerklappen, konnten wir nicht mit Bestimmtheit ermitteln, da wir nicht über eine genügende Anzahl von Kardiogrammen mit genauer Tonaufnahme verfügten, wir wären jedoch geneigt, anzunehmen, dass er auf ähnliche Weise entsteht, wie der supplementäre Ton bei dem präsystolischen Galopp.

3) Der systolische Galopprhythmus (galop systolique) bietet nach Cuffer und Barbillon (36), welche ihn zuerst beschrieben haben, folgende Eigentümlichkeiten dar: Der supplementäre Ton erscheint im Beginn der Systole unmittelbar nach dem ersten Herzton und stellt sich wie eine Verdoppelung des ersten Tones dar. Er ist ein seltenes Phänomen, tritt bei Personen mit Aortensklerose auf, bei welchen die aus der linken Herzkammer herausgestossene Blutwelle eine plötzliche,

starke Erweiterung der arteriellen Wand hervorruft. Diese plötzliche Dilatation ruft eine Art Ton hervor, welcher bis aufs Herz übertragen wird. Es ist dies also ein Galopprhythmus arterieller (aortaler) Herkunft, daher ist er am besten an der Herzbasis hörbar, namentlich an der Auskultationsstelle der Aorta, also in dem zweiten rechten Interkostalraum. Was seine klinische Bedeutung betrifft, so ist sie ungefähr dieselbe, wie die Verstärkung des zweiten Aortentones, sie zeigt bloss einen höheren Grad der Aortensklerose an, als die blosse Verstärkung des zweiten Tones. Nach H. Huchard wäre die Benennung Trabrhythmus (bruît de trot) und die Formel ⌣ – ⌣ für den genannten Rhythmus die passendere. Ausser bei Sklerose soll der Galopprhythmus, nach Cuffer, bei manchen Typhusfällen vorkommen.

Cuffer und Barbillon unterscheiden noch eine andere Varietät des oben beschriebenen Rhythmus, nämlich:

Galop mesosystolique: der supplementäre Ton erscheint bald nach dem ersten Tone und teilt auf diese Weise die kleine Pause gewissermassen in zwei Teile. Die Autoren fanden diesen Rhythmus besonders beim Typhus, zuweilen bei der akuten Tuberkulose und bei Bronchopneumonie. Dieser Rhythmus soll ein Anzeichen der Erschöpfung (Asthenia) der Herzkammer sein, welche nicht imstande ist, sich gehörig zu entleeren. Er wird meistens von dikrotem Puls begleitet.

Sehr verwandt mit dem obigen ist der von Teissier aus Lyon (37) beobachtete Rhythmus. Er ist ebenfalls ein dreischlägiger, bloss mit dem Unterschiede, dass anstatt des supplementären Tones ein Geräusch auftritt (bruit de galop mésosystolique avec souffle).

Da für den weniger mit den Störungen des Herzrhythmus bekannten Arzt die Orientierung in den oben beschriebenen Formen des Galopps gewisse Schwierigkeiten bieten kann, so halten wir es für viel praktischer, den Galopprhythmus in zwei Kategorien einzuteilen, je nach dem ihn begleitenden Blutdruck.

Zu der ersten Kategorie wäre dann der Galopprhythmus mit vermehrter arterieller Spannung zu rechnen. Der Hauptrepräsentant dieses Rhythmus ist der klassische präsystolische Galopp.

Zu der zweiten Kategorie würden dann diejenigen dreitönigen Rhythmen gehören, bei denen die arterielle Spannung vermindert ist. Den Repräsentanten dieser Gruppe bildet der in manchen Typhusfällen hörbare Galopprhythmus.

Die Mittelstelle zwischen der ersten und zweiten Gruppe nimmt der rechtsseitige Galopprhythmus ein, und zwar deshalb, weil er von vermehrtem Drucke in dem System der Pulmonalis und vermindertem in den Verzweigungen der Aorta begleitet wird.

Diese Einteilung ist für den Kliniker in prognostischer Hinsicht äusserst wichtig.

I. Galopprhythmus bei hoher arterieller Spannung. Vor



allem muss bemerkt werden, dass der klassische Galopprhythmus hauptsächlich bei zwei Krankheitsformen vorkommt, nämlich bei der chronischen interstitiellen Nierenentzündung (nephritis interstitialis) und bei der Arteriosklerose.

Ad 1. Bei der interstitiellen Nierenentzündung bilden die begünstigenden Bedingungen für das Auftreten des Galopprhythmus: die Steigerung des arteriellen Druckes und die Herzhypertrophie. Daher hört man den Galopprhythmus seltener bei den akuten Formen der Nierenentzündung, sowohl der perenchymatösen, als der interstitiellen; in den chronischen Formen der Nephritis perenchymatosa fanden wir ihn bis jetzt niemals.

Nach unseren Beobachtungen ist der Galopprhythmus oftmals der Vorbote von Anfällen urämischer Atemnot. Während der Anfälle selbst verschwindet er gewöhnlich, in schweren Fällen weicht er zuweilen der an seine Stelle tretenden Embryokardie. Bei günstiger Wendung des Prozesses verändert er sich in den Pendelrhythmus.

Die Häufigkeit des Galopprhythmus bei der interstitiellen Nephritis wird auf 80 pCt. aller Fälle berechnet.

Lepine und Barié sahen den Galopprhythmus einigemale bei der akuten auf skarlatinöser Infektion entstandener Nierenentzündung.

Ad 2. Die zweite Stelle hinsichtlich des Auftretens des Galopprhythmus nimmt die Arteriosklerose und das meistens damit verbundene Leiden des Herzmuskels ein, besonders diejenigen Fälle, welche von Hypertrophie und Dilatation der linken Herzkammer begleitet werden. Der Galopprhythmus tritt zuweilen schon im Frühstadium der Sklerose (Praesclerosis) auf, wenn erst bloss arterielle Hypertension ohne deutliche sklerotische Veränderungen der Arterienwände besteht und das Herz nur unbedeutende Störungen seiner Leistungsfähigkeit bietet.

Wieder in späteren Stadien, wenn die degenerativen Veränderungen der Herzmuskelfasern bereits bedeutend sind und der periphere Blutdruck herabsinkt, verschwindet der Galopprhythmus vollständig.

Bei an Angina pectoris leidenden Kranken beobachtete ich ihn häufig; während des Anfalls jedoch niemals.

Bei gewöhnlichen Herzfehlern fand ich keine Gelegenheit ihn zu konstatieren. Dagegen bei auf Grund von Sklerose oder Veränderungen des Herzmuskels selbst entstehenden Fehlern sowohl der Mitralis als auch der Aortenklappen (relative Herzfehler), tritt der Galopprhythmus häufig auf.

II. In die zweite Abteilung gehören die bei Kranken mit geringem Blutdruck auftretenden Galopprhythmen.

1. Die erste Stelle in dieser Hinsicht gebührt dem Typhus, namentlich dessen schwere Fälle, welche mit Kräfteverfall, schwachem Puls, Zyanose und Symptomen von Herzadynamie verlaufen.

In diesen Fällen pflegt der Galopprhythmus am Ende der zweiten oder in der dritten Krankheitswoche zu erscheinen, oftmals unmittelbar

nach Darmblutungen oder Darmperforation, bei Kollapssymptomen. Mit dem Zurücktreten der Herzerschöpfung verschwindet auch der Galopprhythmus.

Die Ursache des Galopprhythmus beim Typhus liegt unzweifelhaft in der durch die Toxinwirkung auf Herz- und Blutgefässe hervorgerufenen Erschöpfung des Herzmuskels. In ähnlicher Weise muss auch das Auftreten des Galopprhythmus bei anderen Infektionskrankheiten gedeutet werden, so bei Diphtherie, Scharlach, akuter Tuberkulose, Pneumonie u. dgl.

2. Einige Male beobachtete ich den Galopprhythmus bei schweren Fällen von Chlorose und Anämie.

3. Bei der Herzbeutelentzündung ist der Galopprhythmus von zweierlei Art.

a) Die erste Art (galop myocardique) erscheint beim Beginn der Entzündung oder im weiteren Verlauf, wenn keine Reibegeräusche zu hören sind; er beruht, nach Potain, auf der Einbusse normaler Kontraktilität (tonicité) des Herzmuskels, und zwar infolge der Uebertragung entzündlicher Veränderungen vom perikardialen Blatte auf die muskulöse Herzwandung. Seine Genese ist demnach derjenigen ähnlich, welche Potain bei der interstitiellen Nierenentzündung annimmt. Was uns betrifft, so können wir sagen, dass der in derartigen Fällen auftretende Galopprhythmus nicht diejenige Deutlichkeit besitzt, wie bei Nierenleiden und Arteriosklerose, was uns nicht befremden kann, wenn wir bedenken, dass dieselben nicht von hohem, sondern von gewöhnlichem oder gar vermindertem arteriellem Drucke und von Fieber begleitet werden.

b) Die zweite Art des Galopprhythmus findet man im Stadium der Reibegeräusche des Perikardium; man hört dann drei Geräusche, wovon das erste und zweite ungefähr den beiden Herztönen entsprechen, das dritte, supplementäre, aber im Stadium der Herzdiastole eintritt und von der Vorhofsystole bedingt ist. Diese Systole wird nämlich dem Herzbeutel mitgeteilt und ruft die Reibung seiner Blätter hervor. Den Rhythmus mit drei Geräuschen hört man am ganzen Präkordium, aber am deutlichsten an der Herzbasis an der Stelle des Abganges der grossen Gefässe. Er ist unabhängig von den Atembewegungen, seine Intensität wird durch Andrücken des Stethoskops an die Brustwand in der Herzgegend verstärkt.

Zuweilen erscheint der Galopprhythmus bei Verwachsungen zwischen Herz und Herzbeutel (symphysis cardiaca). Er wurde schon im Jahre 1856 von Potain beschrieben. Nach François Franck soll er durch Herzdilatation bedingt sein, welche von der Zerrung des Herzens durch die perikardialen Synechien verursacht wird.

4. Bei parietalen Herzwandaneurysmen tritt zuweilen Galopprhythmus auf. Der supplementäre Ton entsteht alsdann infolge plötz-



licher Ausdehnung der an die Brustwand anliegenden aneurysmatischen Sackes. Einen derartigen Fall hat Rendu (38) beschrieben.

Diagnose. Vor allem muss man bei jedem Falle von Galopprhythmus nachforschen, ob der arterielle Druck dabei gesteigert oder vermindert ist, um den wahren eigentlichen Galopp von anderen Rhythmusformen genau zu unterscheiden. Was die Grösse der arteriellen Spannung anbetrifft, so gelangt dieselbe in Fällen von typischem Galopprhythmus zu recht hohen Zahlen, zuweilen in der Radialis 220 bis 230 mm Hg. Beim Typhus und anderen Infektionskrankheiten fällt der Druck auf 100—90 mm Hg. Desgleichen muss die Pulsfrequenz berücksichtigt und festgehalten werden, dass der typische Galopp stets von Tachykardie begleitet wird. Die Pulsfrequenz schwankt in diesen Fällen zwischen 90—120. Bei höheren Graden der Tachykardie verschwindet der Galopprhythmus. Dann muss beobachtet werden, in welcher Phase der Herzaktion der sogenannte supplementäre dritte Ton erscheint, um den präsystolischen Galopp von dem diastolischen zu unterscheiden. Bei Arrhythmie des Pulses kann von wirklichem Galopprhythmus nicht die Rede sein und daher erscheint mir die Bemerkung Prof. Müllers (39) über die Unterscheidung des Galopprhythmus bei an Arrhythmie leidenden Kranken etwas befremdend.

Bei der sogenannten rhythmischen Arrhythmie (Herzbigeminie) hört man zuweilen einen falschen Galopp: der supplementäre (dritte) Ton verdankt dann seinen Ursprung einer schwachen gewissermassen unentwickelten Herzrevolution. Ihren Ausdruck bildet dann bloss der systolische Ton, denn der diastolische kommt dann gar nicht zustande. Dieser Ton bildet nun, zusammen mit den beiden gewöhnlichen Tönen der vorangehenden normalen Herzrevolution, den dreitönigen, dem Galopp verwandten Rhythmus.

Man kann ihn von dem eigentlichen Galopp mittelst des Pulses unterscheiden. Beim falschen Galopprhythmus pflegt der Puls intermittierend zu sein, die Intermission entspricht dem genannten dritten Ton und ist durch die schwache Herzsystole bedingt, welche an dem Pulse entweder gar nicht bemerkbar wird, oder bloss in ganz geringem Masse in Form kaum fühlbarer Pulswelle bemerkt wird. Aus demselben Grunde wird der Puls bei dem falschen Galopprhythmus eine geringere Frequenz zeigen, als bei dem wahren Galopp, und wird sogar Neigung zu Bradykardie besitzen, im Gegensatz zu dem eigentlichen Galopprhythmus, welcher durch Tachykardie gekennzeichnet wird. Daneben muss daran erinnert werden, dass eine derartige regelmässig wiederkehrende Arrhythmie meistens von kurzer Dauer ist. Zuweilen ändert sich der Herzrhythmus im Verlaufe einer einzigen Minute in den normalen um, oder geht in vollkommene Arrhythmie über, namentlich wenn der Kranke sich zu bewegen beginnt.

Sehr wichtig in klinischer Hinsicht ist die Unter-



scheidung des Galopprhythmus von dem dreitönigen Rhythmus, welcher recht häufig bei der Stenose des linken venösen Ostiums auftritt (bruit de rappel).

Die differentielle Diagnostik kann zuweilen recht schwierig sein, namentlieh in denjenigen Fällen, wo beim Bestehen eines Fehlers des linken venösen Ostiums, gar kein Geräusch, weder ein präsystolisches, noch ein diastolisches zu hören ist. Desgleichen wird sie nicht leicht, wenn der wirkliche präsystolische Galopprhythmus allmählich in den protosystolischen überzugehen beginnt. Zur Beseitigung diagnostischer Schwierigkeiten können folgende Angaben dienen:

1. Bei der Stenose des Ostiums erscheint der dritte Ton fast unmittelbar nach dem zweiten Tone und bildet gewissermassen eine Beilage des letzteren. Daher ähnelt auch der Rhythmus bei der Stenose demjenigen, welcher beim Anschlagen eines Hammers auf den Amboss, mit nachträglichem noch zweimaligem Aufspringen desselben, oder beim Anschlagen einer Trommel mit dem Stabe entsteht (bruit de rappel).

Diese Verdoppelung des zweiten Tones kommt von dem ungleichseitigen Verschlusse der halbmondförmigen Klappen der Aorta und der Pulmonalis her. Der dritte Ton in dem wahren Galopprhythmus erscheint in der Präsystole der Kammer, also vor dem ersten Herzton.

2. Der dreitönige Rhythmus bei der Stenose entspricht einem Daktylus (–⏑⏑), während der eigentliche Galopprhythmus einem Anapest entspricht (⏑⏑–).

3. Lassen wir Kranke mit Stenose des Ostiums Bewegungen ausführen, z. B. rasch im Zimmer auf- und abgehen, oder die oberen Extremitäten bewegen, so hören wir ein präsystolisches Geräusch, was bei dem wahren Galopp nicht geschieht.

4. Die Verlangsamung wirkt positiv auf die Verdoppelung des zweiten Tones, negativ auf den Galopprhythmus. Deshalb wird die Verdoppelung des zweiten Tones bei Digitalisgebrauch deutlicher, während der Galopprhythmus unter ihrer Wirkung verschwindet oder unverändert bleibt.

5. Den dreitönigen Rhythmus bei der Stenose des linken venösen Ostiums hört man deutlicher entweder an der Herzspitze oder an der Basis, während der Galopprhythmus stets am deutlichsten in der Nähe der Herzspitze auftritt.

Während des Galopprhythmus fühlt man in der Gegend der Herzspitze unmittelbar vor dem Spitzenstoss einen leisen Anschlag des Herzens an die Brustwand, was bei der Stenose des Ostiums nicht vorkommt. Dagegen fühlt man oft bei der Stenose in der Herzspitzengegend ein Katzenschnurren, welches beim Galopprhythmus nicht vorhanden ist.

Was die anatomisch-pathologischen Veränderungen betrifft, die wir bei Kranken mit Galopprhythmus vorfanden, so beschränken sich dieselben vor allem auf Hypertrophie der linken Herzkammer



(hypertrophia concentrica) und des Vorhofs. Die Muskelfasern sind mehr oder weniger verändert (Verfettung, Bindegewebswucherung usw.), aber meistens in nicht hohem Grade, denn bei weiter vorgerückter Degeneration am Herzen verschwindet der Galopprhythmus. Die Hypertrophie der rechten Kammer kommt ebenfalls vor, aber meistens bei Personen, die ausser der Sklerose oder Nierenzirrhose an chronischem Bronchialkatarrh, Emphysem usw. leiden, also an Krankheiten, welche den Blutdruck im kleinen Kreislauf steigern.

Welche klinische Bedeutung besitzt der Galopprhythmus, und welche Prognose bietet er?

Die Antwort wird verschieden ausfallen, je nachdem wir es mit dem typischen Galopprhythmus zu tun haben, der von hoher Gefässspannung begleitet ist, oder mit einem Rhythmus mit verringerter Gefässtension. Im allgemeinen kann gesagt werden, dass die Prognose im ersteren Falle bedeutend günstiger ist, als im zweiten.

Die unter den Aerzten verbreitete Meinung, als sei der Galopprhythmus ein sehr gefährliches Symptom, zuweilen der Vorbote des herannahenden Endes, hat seine Quelle in den Beobachtungen des Galopprhythmus der zweiten Kategorie, d. h. bei schweren Formen des Typhus, der Diphtherie usw. Es ist nicht zu leugnen, dass auch der typische präsystolische Galopp eine wichtige Stelle in der Prognose einnimmt. Jedenfalls dient er als Beweis beginnender Erschöpfung des Herzmuskels und zwar eines Muskels, welcher infolge der Hypertrophie seiner Fasern eine längere Zeit genügend die Hindernisse im peripheren arteriellen System überwand. Er tritt zu der Zeit auf, wo zeitweise oder stetig die linke Herzkammer infolge hohen arteriellen Druckes und zum Teil wegen in ihren Wänden vorgehender Veränderungen einen Teil ihrer Lebenskraft einbüsst (insufficientia secundaria). Sie ist nun nicht mehr imstande ihren Inhalt gehörig zu entleeren und unterliegt daher grösserer oder geringerer Dilatation. Bei gewöhnlichen Herzfehlern, wo wir es mit Erschöpfung des Herzmuskels unabhängig von dem arteriellen Drucke (insufficientia primitiva) zu tun haben, kommt es in diesen Fällen zu mehr oder weniger gefahrdrohenden Blutstauungen im kleinen Kreislauf, und später zu Oedemen. Dagegen bei Kranken der ersten Art bildet sich der Organismus gewissermassen eine Selbsthilfe mittelst des dreitönigen Rhythmus. Es wird also nach Art eines schwer beladenen Wagens, den zwei Pferde nicht von der Stelle bringen können, ein drittes Pferd hinzugespannt. Mit Hilfe eines solchen Mechanismus, überwindet das Herz die Hindernisse im arteriellen System und beugt Stauungen im kleinen Kreislauf vor. Auf diese Weise geht der ganze Blutumlauf gewissermassen normal vor sich, was durch regelmässigen (rhythmischen) Puls, Fehlen von Atemnot, und wenigstens bedeutenderer Stauungen in den Lungen und der Leber erwiesen wird. Bei gewissen günstigen Umständen, namentlich bei Verringerung des peripheren



Druckes und Hebung der Herzkraft, infolge besserer Ernährung des Herzmuskels, verliert sich der Galopprhythmus und macht dem gewöhnlichen zweitönigen Herzrhythmus Platz. Wenden sich aber die krankhaften Veränderungen nicht zum Besseren, sondern zum Schlimmeren, dann dauert der Galopprhythmus noch eine zeitlang fort, verschwindet dann, aber gleichzeitig treten dann Symptome der Herzadynamie ein (bedeutende Verbreiterung der Herzdämpfung, schwacher, arrhythmischer Puls, Oedeme u. dgl.)

Der diastolische Rhythmus und besonders der gal. mesodiastolicus ergibt meistens eine schlimmere Prognose als der präsystolische, denn er tritt gewöhnlich dann auf, wenn der linke Vorhof seine Leistungsfähigkeit einbüsst und in Dilatation übergeht.

Wenn wir den Galopprhythmus als eine Art von Selbsthilfe des Organismus auffassen, so muss auf Grund bisheriger Kardiographischer Studien angenommen werden, dass die Hauptrolle bei dieser Selbsthilfe entweder dem Vorhof oder der Herzkammer zukommt. Und wenn dem so ist, so entsteht die Frage, welchem der beiden Herzteile der Vorzug gebührt?

Bevor wir diese Frage beantworten, wollen wir zuerst einen Blick auf die Erscheinungen werfen, welche unter physiologischen Umständen beim Tiere und beim Menschen im Kreislauf vorgehen, wenn der Druck im Gefässsystem erhöht wird.

Der erste hier ins Spiel kommende Ausgleichungsapparat ist das vasomotorische System: unter der Wirkung der Gefässdilatatoren erfolgt ein bedeutender Blutabfluss in die Bauchhöhle, wodurch der Druck in den peripheren Gefässen sinkt. Ausserdem vermindert sich, infolge kompensatorischer Gefässverengerung in den Verzweigungen der Lungenarterie der Blutzufluss zu der linken Herzhälfte, was ebenfalls herabdrückend auf den Blutdruck einwirkt (Experiment von François Franck).

Besitzen die soeben genannten Ausgleichsapparate nicht die genügende Leistungsfähigkeit, oder kann die Ursache des erhöhten Druckes nicht beseitigt werden, wie dies bei hochgradig entwickelter Sklerose der feinen Arterien der Fall ist, so bemüht sich das Herz mittelst erhöhter Aktion seiner Kammern die Hindernisse im peripheren Kreislauf zu überwinden. Das dem so ist, ersieht man aus den von Ludwig und Weller und dann von Basch (39) unternommenen Experimenten. Bei durch Reizung der die Gefässe verengernden Zentren hervorgerufener (durch Reizung des Nervus ischiadicus) Steigerung des arteriellen Blutdruckes bemerkte Basch keine Stauung in den Vorhöfen und auch keine Drucksteigerung in denselben, wie dies bei Experimenten geschieht, in welchen der höhere Blutdruck mittelst mechanischer Kompression der Bauchaorta hervorgerufen wird. Die Ursache dieser Erscheinung muss in dem Umstande gesucht werden, dass bei Reizung der vasomotorischen Zentren gleichzeitig eine Anregung der zirkulatorischen bezw. des Herzens



zu ergiebigerer Tätigkeit stattfindet. Auf diese Weise ist die linke Herzkammer imstande, den erhöhten arteriellen Blutdruck zu überwinden, entleert sich besser, und gleichzeitig steigt ihre aspiratorische Kraft, wodurch im Vorhof keine Blutstauung und keine Blutdruckerhöhung vor sich geht. Zuweilen sogar ist dieselbe geringer als vor dem Experiment.

Bei Leuten, bei welchen der Herzmuskel einen Vorrat an Lebenskraft besitzt, kommt es gewöhnlich bei längerem Bestehen von Hindernissen in der peripheren Zirkulation zu Hypertrophie. Diese Hypertrophie überwältigt alle Hindernisse und erhält den ganzen Blutumlauf im Gleichgewicht. Der Kranke empfindet keine Beschwerden, der Herzrhythmus bleibt normal und bloss der zweite Ton wird verstärkt. Im weiteren Verlauf des Prozesses, wenn die Arteriosklerose in den Gefässen und der Aorta fortschreitet und der Herzmuskel seine Energie einzubüssen beginnt, nimmt der Herzrhythmus den Galoppcharakter an. Das Wesen desselben beruht auf Verlängerung der Zeit der Systole, wie wir dies schon anderorts zu beweisen suchten (41).

Als weiteren Ausdruck sich vermindernder Leistungsfähigkeit des Herzens würde ich den Galopprhythmus betrachten.

Er entsteht am häufigsten bei mit Pendelrhythmus befallenen Personen, unter der Einwirkung schnelleren Ganges, Aufregung und ähnlicher, den Blutdruck und die Pulsfrequenz steigender Umstände. Diese Ansicht habe ich bereits vor 15 Jahren ausgesprochen, und bleibe auch jetzt auf Grund zahlreicher klinischer Beobachtungen dabei (41). Ich muss jedoch hinzufügen, dass zuweilen der Galopprhythmus aus dem gewöhnlichen, normalen entsteht; am häufigsten indessen bei Personen mit verstärktem zweiten Aortenton. Es kommt auch vor, dass der präsystolische Galopprhythmus in den diastolischen (Flegelrhythmus) übergeht. Das geschieht dann, wenn die Herzkontraktionen seltener werden und die Kraft des linken Vorhofs abnimmt. Auf Grund physiologischer, oben erwähnter Experimente sowie auch auf Grund der Analogie mit dem Pendelrhythmus sollte man annehmen, dass vor allem das Wesen der Selbsthilfe des Organismus bei vermehrten Hindernissen im periphären Blutlauf auf der Herzkammer beruhe, und erst dann auf den Vorhof übertragen wird, wenn die Energie der Kammer erschöpft ist. Aber selbst in diesem letzteren Falle nimmt der Vorhof nicht direkt, sondern auf indirektem Wege an dem Ausgleich der Zirkulation Anteil.

Wie soll man sich nun die Tatsache erklären, dass die einen Autoren auf Grund von Kardiogrammen behaupten, dass die Kammer die Quelle des Galopprhythmus sei, während die anderen ihn dem Vorhofe zuschreiben? Gewisse, zweifelhafte Fälle beiseite lassend, welche auf verschiedener Erklärungsweise mancher einzelnen Bestandteile der Kardiogramme beruhen, dürfte man wohl annehmen, dass es Fälle, namentlich leichtere, gibt, wo die Hauptrolle bei dem Ausgleiche der



Herzkammer zufällt, während bei anderen, namentlich schwereren, auch der Vorhof mit zu Hilfe kommt. Dieser Unterschied kann, gegebenenfalls, von der Stärke des Herzmuskels, dem Zustande des Vorhofs, sowie auch von der Grösse des arteriellen Druckes abhängig sein.

In Fällen von Galopprhythmus, welche von geringer arterieller Spannung begleitet werden (Typhus, Infektionskrankheiten überhaupt), leistet wahrscheinlich die Kammer selbst sich die nötige Selbsthilfe (Systole mit doppeltem Tempo?), denn der Vorhof befindet sich alsdann im Zustande der Erschöpfung. Uebrigens ist die ganze Sache bis jetzt noch dunkel wegen der Schwierigkeiten, welche der Aufnahme von Kardio- und Sphygmogrammen bei derartigen Kranken entgegenstehen.

Der Galopprhythmus ist entweder ein beständiges oder ein vorübergehendes Symptom, je nachdem die Bedingungen, die ihn hervorriefen, weiter bestehen oder weichen. Vermindert sich z. B. bei einem Kranken mit hohem arteriellen Drucke infolge von Arteriosklerose oder von Nierenleiden derselbe nach einer Milchkur, so verschwindet auch der Galopprhythmus. Dasselbe kann eintreten, wenn beim Gebrauche von Herzmitteln die Herzkraft sich soweit steigert, dass sie die Hindernisse in dem peripheren arteriellen Blutlauf überwinden kann.

Dasselbe betrifft auch den Galopprhythmus (mit geringem Blutdruck) bei fieberhaften Krankheiten; vermindert sich die Intensität des Infektionsprozesses, steigern sich die Körperkräfte des Kranken, wird die Ernährung des Herzmuskels besser, so verliert sich auch der Galopprhythmus. Es muss aber erinnert werden, dass das Verschwinden des Galopprhythmus nicht immer ein günstiges Anzeichen ist, namentlich dann, wenn gleichzeitig der Puls bedeutend schwächer und besonders sein Rhythmus unregelmässig wird. Als böses Symptom muss es auch gelten, wenn der Galopprhythmus in embryonalen (embryocardia) oder in diastolischen Galopp übergeht.

Zum Schluss möchten wir noch bemerken, dass, von welchem Gesichtspunkt aus wir auch den Ursprung der Entstehung des dritten Tones bezw. des Galopprhythmus betrachten mögen, so müssen wir ihn jedenfalls als die Folge von Disharmonie zwischen dem arteriellen Blutdruck und der Kraft des Herzmuskels auffassen. Als Prototyp des Galopprhythmus könnte die physiologische Tonverdoppelung (besonders des ersten Tones) gelten, welche sich ja ebenfalls in enger Abhängigkeit von den Blutdruckschwankungen (bei der Atmung) befindet. Als höherer Grad des Missverhältnisses zwischen gesteigertem Blutdruck und der Herzkraft dürfte die Arrhythmie betrachtet werden, welche bei manchen mit Arteriosklerose und Veränderungen des Herzmuskels behafteten Personen auftritt. Die von Heidenhain (42) und Knoll (43) an Tieren vollzogenen Experimente über den Einfluss des Blutdrucks auf den Herzrhythmus bestätigen vollständig eine derartige Vermutung.

Die Therapie wird verschieden sein, je nachdem wir es mit Galopprhythmus bei hoher oder bei niedriger arterieller Spannung zu tun haben.

1. Im ersten Falle soll die Behandlung: a) die Beseitigung der vermehrten arteriellen Spannung, b) die Hebung der sinkenden Leistungsfähigkeit der linken Herzkammer anstreben.

Ad a. Hier sind am Platze: Milch und Pflanzendiät, Jodpräparate (behutsam bei Nierenaffektionen), Nitrite (Nitroglyzerin, Tetranitrol), abführende Mittel, besonders Mittelsalze in Form von Bitterwässern; Vermeiden anstrengender Körperbewegungen, übermässiger geistiger Arbeit, — psychische Ruhe. Bei heftigeren Aufregungszuständen können sich Brompräparate als nützlich erweisen.

ad. b. Zur Tonisierung des Herzens sollen vorsichtig solche Arzneimittel zur Anwendung kommen, welche ausser ihrer herzerregenden Wirkung gleichzeitig einen verengernden Einfluss auf die Blutgefässe (durch die Vasomotoren) ausüben und auf diese Weise die peripheren Widerstände für die Zirkulation steigern. Wir denken hier vornehmlich an die Digitalis. Sie soll in grossen Gaben und nicht bis zu völliger Sättigung des Organismus damit dargereicht werden. Man braucht keine bedeutende Verminderung der Frequenz der Herzschläge anzustreben, und soll genau die Wirkung der Arznei überwachen. Ist dies unmöglich, so ist es besser, dem Kranken andere Mittel, wie Strophantus, Adonis vernalis, Convallaria u. dgl. zu verordnen, welche das Gefässsystem weniger angreifen. Zu vermeiden ist Koffein und auch Theocin, schon besser, wo es sich um Vermehrung der Diurese handelt, reines Theobromin oder Diuretin in Gebrauch zu ziehen.

2. Bei der Behandlung des Galopprhythmus mit geringem arteriellen Blutdruck, wie dies bei Typhus vorkommt, soll die Unterstützung der Herzaktion den ersten Platz einnehmen; es werden demnach exzitierende Mittel indiziert sein, nämlich: Koffein, Kampfer, Strychninpräparate innerlich oder subkutan, alter Wein, Kaffee, Tee, manche hydriatischen Prozeduren (Abreibungen, kühle Bäder) soweit der Allgemeinzustand des Kranken ihre Anwendung gestattet, Sauerstoffinhalationen.

Erst nach Schluss dieser Arbeit kam mir der Aufsatz von Prof. L. Bard aus Genf (44) über den Galopprhythmus zu Gesicht. (Semaine médicale 1906 No. 20, „du bruit de galop, de l'hypertrophie du coeur gauche, son mécanisme et sa signification clinique"). Prof. B. führt, ähnlich wie wir, diesen Rhythmus auf die Verdoppelung des ersten Tones (dissociation du premier bruit) zurück, wobei er hinzufügt, dass der erste aus der Spaltung hervorgegangene Ton ein Muskelton, der zweite ein Klappenton sei. Nach unseren kardiographischen Forschungen verhält sich die Sache eben umgekehrt: der erste Ton ist vorwiegend ein Klappenton, der zweite ein Muskelton.



Nähme man die Ansicht Prof. Bards an, so wäre es schwer, sich den grossen Unterschied zu erklären, welcher zwischen den beiden in der Gegend der Herzspitze beim Galopprhythmus fühlbaren Herzschlägen besteht. Der erste, schwächere würde dem Muskeltone, und der stärkere (ictus) dem Klappentone entsprechen, während es doch allgemein bekannt ist, dass der sogenannte Spitzenton (ictus) hauptsächlich aus dem muskulären Element, d. h. der Kontraktion der Herkammer bestehe.

Uebrigens zeigen unsere Forschungen, dass die Neigung zur Spaltung des ersten Tones selbst im normalen Zustande vorhanden ist, und je nach den Hindernissen im peripheren Blutumlauf steigert sich diese Neigung immer mehr, wobei immer zuerst der Klappenton auftritt und ihm folgt erst der Spitzenstoss. Diese Spaltung, an Kardiogrammen recht deutlich sichtbar, erreicht unser Ohr nicht, denn der Zeitabstand zwischen diesen zwei Erscheinungen ist zu gering; erst bei grösserer Entfernung des ersten Tones von der Kurvenvertiefung erhalten wir eine akustische Teilung des ersten Tones.

Literatur.

1) Potain, Note sur les dédoublements normaux des bruits du coeur. Bulletin soc. méd. hôp. Paris. 1886. Juin. S. 138. — 2) Traité de physique biologique. Paris. 1901. Tome I S. 229—240 (La locomotion animale par Marey). — 3) Fraentzel, Die idiopathischen Herzvergrösserungen. Berlin. 1899. S. 66—67. — 4) E. Barié, Bruit de souffle et bruits de galop. Bibliothèque méd. — 5) H. Gillet, Rythmes des bruits du coeur. Bibliothèque méd. — 6) J. Bouillaud, a) Traité clinique des maladies du coeur. Paris. 1835. p. 191; b) Traité clinique usw. Bruxelles. 1836. p. 67. — 7) Joseph Skoda, Abhandlung über Perkussion und Auskultation. Wien. 1864. S. 204—206. — 8) L. Traube, Gesammelte Beiträge zur Pathologie und Physiologie, bearbeitet von Dr. A. Fraenkel. Berlin. 1878. T. III. S. 1—14. — 9) Potain, Du rythme cardiaque appelé bruit de galop et de sa valeur sémiologique. Bulletin soc. méd. des hôp. 1875. p. 137 et Union méd. 1875. No. 33 et 1876. No. 39. Association française pour l'avancement des sc. Congrès de Grenoble. 1886. — 10) Exchaquet, D'un phenomène stétoscopique propre à certaines formes d'hypertrophie simple du coeur. Thèse de Paris. 1875. — 11) Fr. Johnson, A Clinical lecture on triple pericardiac friction sound and on reduplication of the first sound of the heart. Lancet. 1876. May 13, and British med. Jour. 1876. 23. Dec. — 12) R. Lepine, Sur un point relatif à la physiologie pathologique du coeur. Revue de Méd. 1882. — 13) Krehl, Ueber den Herzmuskelton. Archiv f. Physiologie du Bois Reymond. 1889. S. 253. Die Erkrankungen des Herzmuskels. Spec. Path. und Ther. von Dr. Nothnagel. Wien. 1901. Bd. 15. H. 1. — 14) Kriege und Small, Ueber den Galopprhythmus des Herzens. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 18. — 15) D. Gerhard, Ueber die Entstehung und diagnostische Bedeutung der Herztöne. Volkmanns Sammlung klin. Vorträge. 1898. — 16) W. B. Obrastzoff, Verdoppelte und akzessorische Herztöne bei unmittelbarer Auskultation des Herzens. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 57. H. 1—2. 1905. — 17) François Franck, a) Nouvelles recherches sur un cas d'ectopie cardiaque pour servir à l'étude du pouls jugulaire normal et d'une variété de bruit de galop. Arch. de phys. 1889. b) Gazette hébdomadaire de méd. et de Chirurgie. 1880. 1882. c) Cours du



Collège de France de 1880 à 1904 et travaux du laboratoire de 1875 à 1904. Paris. 1904. p. 121—122. — 18) E. Barié. Traité pratique des maladies du coeur et de l'aorte. Paris. 1900. Recherches cliniques sur les accidents cardiopulmonaires consécutifs aux troubles gastro-hépatiques. Revue de méd. Janvier. 1883. Sur la pathogenèse du bruit de galop. Le Progrés médical. 1880. — 19) Rosenbach, Die Krankheiten des Herzens und ihre Behandlung. Wien und Leipzig. 1897. — 20) H. Huchard, Traité des maladies du coeur et de l'aorte. Paris. 1899. T. I. p. 315. — 21) Ad. d'Espine, a) Essai de cardiographie clinique pour servir à l'étude des modifications du premier bruit et de chocs multiples. Revue de Méd. Paris. 1882. No. 1 et 2. b) La théorie protosystolique du bruit de galop. Journal des Praticiens. Paris. 1904. No. 4. — 22) Bouveret et Chabalier. Sur la théorie du bruit de galop dans l'hypertrophie cardiaque d'origine rénale. Lyon méd. 1889. p. 241. — 23) Henri Chauveau. Etude cardiographique sur le mecanisme du bruit de galop. Thèse de Paris. 1902. — 24) Sibson, Influence of Brights disease on the heart and arteries. Lancet. 1874. Bd. I, p. 437—505. — 25) Barr, On reduplication of the cardiacs sounds. Med. Times and Gazette. 1877. — 26) Leyden, Virchows Archiv. XLIV. S. 365. 1868. Bd. LXV. S. 153. 1875. — 27) M. Peter, Traité clinique et pratique des maladies du coeur et de la crosse de l'aorte. Paris. 1883. p. 33—34, 300—302. — 28) J. Pawinski i A. Holowinski, Badania kardyjograficzne. Pamietnik Warsz. Tow. Lek. R. 1803. T. 89. Recherches cardiographiques. Archive des sciences biologiques. St.-Petersbourg. T. I, fasc. 5. — 29) A. Holowinski, Ueber die Photographie der zwei Herztöne gleichzeitig mit anderen physiologischen Wellen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 31. Physiologische Untersuchung der Herztöne. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 42. — 30) Huertle, Pflügers Archiv. T. LX. 1895. — 31) A. Chauveau, Journal de physiologie et de pathologie générale. 1899. — 32) Devié et Tripier. Traité de pathologie générale publié par Ch. Bouchard. T. IV. Paris. 1897. p. 181. — 33) Fr. Riegel, Zur Lehre von der Herzirregularität und Inkongruenz in der Tätigkeit der beiden Herzhälften. — 34) Knoll, Ueber Inkongruenz in der Tätigkeit der beiden Herzhälften. Sitzungsber. der K. Akademie der Wissenschaften in Wien. Bd. XCIX. Abt. 3. Januar. 1890. — 35) Potain, Phénomènes réflexes d'origine gastrique. Bulletin médical. 1887. No. 113. — 36) Cuffer et Barbillon, Archiv génér. de Méd. 1887. — 37) Teissier (Lyon), Note sur un rythme cardiaque à trois temps avec albuminurie dans le cours de la fièvre typhoide. Paris. 1882. — 38) Rendu, Soc. Méd. des hôpitaux. 1887. — 39) Fr. Müller, Ueber Galopprhythmus des Herzens. Münch. med. Woch. 1906. No. 17. — 40) S. Basch, Die Herzkrankheiten bei Arteriosklerose. Berlin. 1901. S. 50. — 41) J. Pawinski, Ueber gleichmässigen (pendelartigen, Rhythmus der Herztöne und dessen Beziehung zum Galopprhythmus. Deutsche med. Wochenschr. 1891. No. 4. — 42) Heidenhain, Ueber arhythmische Herztätigkeit. Arch. f. die ges. Physiologie v. Pflüger. 1872. Bd. V. S. 143—153. — 43) Knoll, Ueber die Veränderungen des Herzschlages bei reflektorischer Erregung des vasomotorischen Nervensystems, wie bei Steigerung des intracardialen Druckes überhaupt. Sitzungsber. der k. Akademie der Wissensch. Bd. LXVI. H. 1—2. Wien. 1872. S. 195—250. — 44) Prof. L. Bard, Du bruit de galop de l'hypertrophie du coeur gauche; son mécanisme et sa signification clinique. Semaine médicale. 1906. No. 20.



IV.

Aus der medizinischen Universitätsklinik zu Königsberg i. Pr.
(Direktor: Geheimer Medizinalrat Prof. Dr. Lichtheim.)

Das Verhalten des linken Vorhofes bei der Störung der Reizleitung.

Von

Privatdozent Dr. **G. Joachim,**
Oberarzt der Klinik.

(Mit 3 Kurven im Text.)

Im September vorigen Jahres demonstrierte Minkowski auf der Versammlung der deutschen Naturforscher und Aerzte Kurven von einem Falle, den er als Störung der Reizleitung im Herzmuskel auffasste. Die Kurven zeigten neben dem Radialpuls ein ösophageales Kardiogramm, d. h. die Registrierung der Herzbewegungen, insbesondere des linken Vorhofes von der Speiseröhre aus.

Während der Arterienpuls die für die Reizleitungsstörung charakteristischen Intermissionen zeigte, wies das ösophageale Kardiogramm während dieser Intermissionen immer nur eine tiefe Senkung auf, die etwa in der Mitte der Intermission gelegen war. Von dieser Senkung ab steigt die Kurve allmählich an; erst die nächste Ventrikelsystole unterbricht das Ansteigen, ohne dass noch eine andere, einer Vorhofskontraktion entsprechende Senkung vorangeht. Minkowski schliesst aus der Kurve, dass es sich bei dieser Arhythmie nicht um den Ausfall einer Ventrikelsystole, sondern um einen verzögerten Ablauf der Herzbewegung, um einen „pulsus retardatus" handelt.

Es müsste in diesem Falle also eine Leitungsstörung vorhanden sein, die sich nur bei einzelnen Herzkontraktionen geltend macht, ohne, wie bei den bisher bekannten Fällen, den gesamten Rhythmus zu beeinflussen.

Da die Registrierung des rechten Vorhofes durch den Venenpuls, die zur Kontrolle sehr wünschenswert gewesen wäre, in dem Minkowskischen Falle nicht möglich war, und ausserdem die Deutung der vom Oesophagus aus aufgenommenen Kurven eine noch strittige Frage ist,[1])

1) Rautenberg, Berl. klin. Wochenschr. 1907. 21.



so wird man sich auf diese eine Beobachtung hin wohl kaum entschliessen können, die bisher geltende Auffassung von dem Wesen der Reizleitungsstörung fallen zu lassen, was Minkowski übrigens auch gar nicht zu beabsichtigen scheint.

Wenn wir voraussetzen, dass linker und rechter Vorhof in den bisher bekannten Fällen von Reizleitungsstörung immer synchron arbeiteten, so war in allen diesen Fällen aus der Venenkurve zu ersehen, dass die Störung eine beständige war und nur in ihrer Intensität bisweilen schwankt.

Man konnte bisher immer eine allmähliche Zunahme der Leitungsverlangsamung bis zum Ausfall von Ventrikelsystolen beobachten, dagegen nie eine nur auf einen einzigen Pulsschlag beschränkte Leitungshemmung.

Da man aber schliesslich in allen bisher beobachteten derartigen Fällen nur den rechten Vorhof, nicht auch den linken registriert hat, und ein ungleichmässiges Arbeiten beider Vorhöfe wenn auch nicht wahrscheinlich, so doch möglich wäre, so war es mir interessant, einen typischen Fall von Leitungsstörung zu beobachten, bei dem sowohl der rechte wie der linke Vorhof registriert werden konnte.

Der Kranke, ein 24jähriger, kräftiger Mann, wurde am 13. April 1907 mit einem seit 6 Wochen bestehenden akuten Gelenkrheumatismus in die Klinik eingeliefert. Temp. 38,4, Puls 76. Eine nachweisbare Herzdilatation bestand nicht. An allen Ostien hörte man ein leises systolisches Geräusch, dessen Maximum an der Pulmonalis lag. Keine Verstärkung des zweiten Pulmonaltons. Mässige Anämie (Hb = 73 pCt., R = 4010000, W = 13000). Subjektive Herzbeschwerden fehlten vollkommen.

Unter Salizylpräparaten trat rasche Entfieberung und Verschwinden der Gelenkschmerzen ein. Am 6. Tage nach der Aufnahme, als die Gelenkerscheinungen bereits nahezu beseitigt waren, wurde bei ihm ganz zufällig eine Pulsarhythmie bemerkt, die, wie die Registrierung des Arterien- und Venenpulses ergab, eine typische dromotrope Störung darstellte; und zwar fanden sich zunächst die bekannten Intermissionen, während deren der Ventrikel stillstand bei rhythmisch weiter schlagendem Vorhof; cf. Kurve 1. Das allmähliche Anwachsen der a—c - Distanz, d. h. der Entfernung der Karotiszacke von der vorhergehenden aurikulären Welle war sehr deutlich.

Subjektive Beschwerden seitens des Herzens fehlten auch jetzt vollkommen.

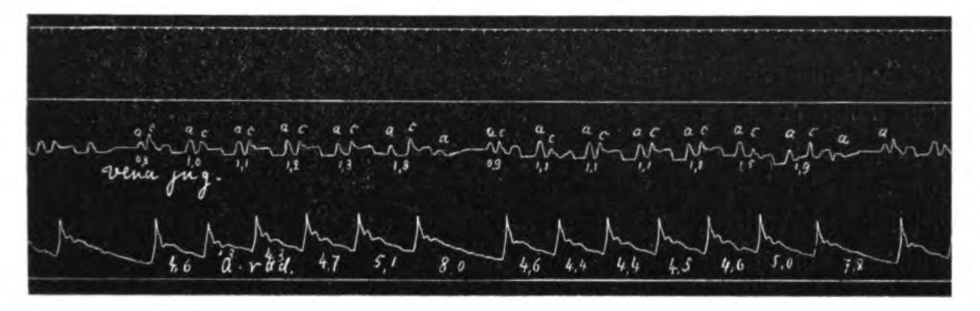
In den nächsten Tagen ändert sich das Bild der Pulsarhythmie etwas, indem die Leitungsstörung ungleichmässiger und zugleich grösser wurde; die Erschöpfung und Erholung der Leitungsfähigkeit des Herzmuskels ging nicht mehr so gesetzmässig vor sich wie am ersten Tage. Dadurch verlor die Arterienkurve das für die dromotrope Störung charakteristische Aussehen, jedoch war es an der Hand der Venenkurve auch jetzt noch ohne Schwierigkeit möglich, das Vorhandensein einer Leitungsstörung nachzuweisen und ihre Intensität von Puls zu Puls zu verfolgen.

In dieser Zeit gelang es mir mehrfach, vom Oesophagus aus Registrierungen des linken Vorhofes gleichzeitig mit der Arterienpulszeichnung vorzunehmen, cf. Kurve 2.

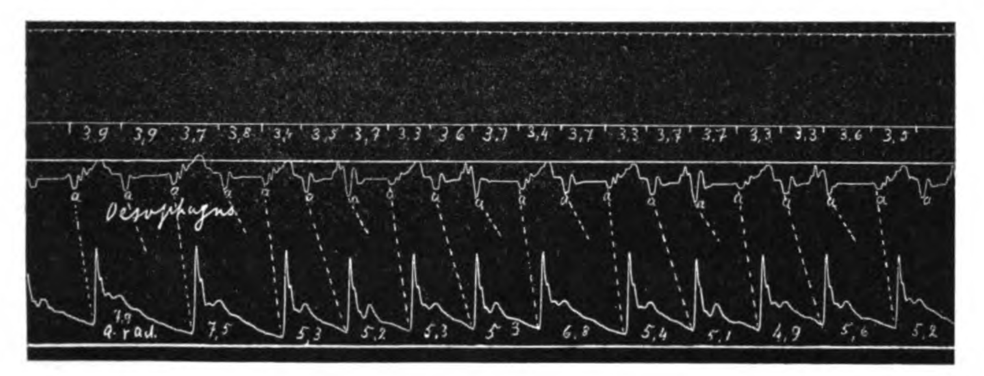
Die Vorhofkontraktionen, als deren Ausdruck ich die mit a bezeichneten Senkungen der Kurve auffasse, erfolgen nahezu rhythmisch; die Länge der Vorhofperiode schwankt zwischen 3,3 und 3,9 Fünftel-Sekunden.



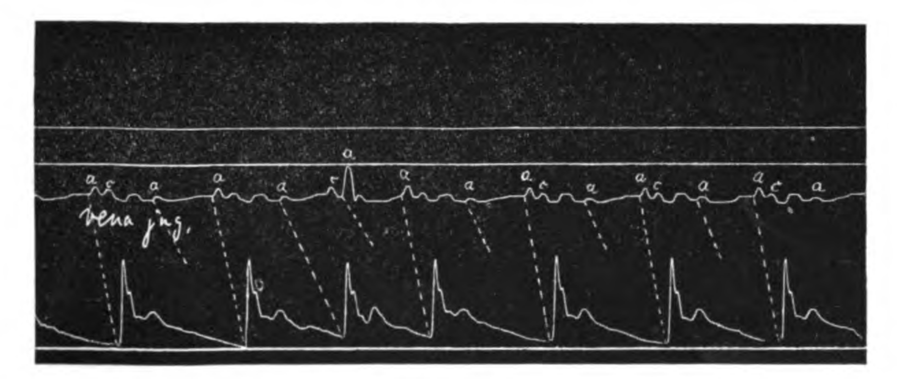
Durch punktierte Linien habe ich auf der Kurve anzudeuten gesucht, welche Vorhofkontraktionen und Radialpulse zusammengehören, d. h. einer Herzkontraktion entsprechen. Von denjenigen Vorhofkontraktionen, welche zu keiner Ventrikelsystole führen, sind frei endende, schräge Linien gezogen. Man sieht so ohne weiteres, dass im allgemeinen nach je 2 vollständigen Herzkontraktionen eine Ventrikelsystole aus-



Kurve 1.



Kurve 2.



Kurve 3.

fällt. Ausserdem sieht man auch an dieser Kurve an dem mehr oder weniger schrägen Verlauf der punktierten Linien die jedesmalige Abnahme des Leitungsvermögens zwischen Vorhof und Kammer.

In einer unmittelbar nach dieser Kurve aufgenommenen Venenkurve hat die Leitungsstörung fast zur Halbierung der Pulsfrequenz geführt; cf. Kurve 3.

Leider war es mir aus technischen Gründen nicht möglich, Oesophagus- und Venenkurve gleichzeitig aufzunehmen und so das gleichmässige Arbeiten beider Vorhöfe direkt zu demonstrieren. Jedoch habe ich Venenkurven bekommen, auf denen die aurikulären Venenwellen ein vollkommen analoges Verhalten zeigen wie die Senkungen der hier abgebildeten Oesophaguskurve. Dass diese Senkungen wirklich den Kontraktionen des linken Vorhofes entsprechen, dafür spricht, wie ich glaube, schon ihr regelmässiger Rhythmus bei arhythmischem Arterienpuls.

Auf die genaueren Details der Oesophaguskurve möchte ich hier nicht näher eingehen, da es nur meine Absicht war, zu zeigen, dass es Leitungsstörungen gibt — und ich glaube, es wird ihre überwiegende Mehrzahl sein —, bei denen die Tätigkeit des linken Vorhofes sich wirklich so verhält, wie man es bisher aus Analogieschlüssen vom rechten Vorhof her nur vermuten konnte.

Was das klinische Krankheitsbild der Leitungsstörungen in unserem Falle betrifft, so möchte ich hier nur darauf hinweisen, wie wenig die Störung einer anscheinend so wichtigen Funktion des Herzmuskels das Gesamtbefinden des Kranken beeinflusst, eine Beobachtung, die ich bereits bei mehreren anderen Fällen machen konnte. Nach ca. 12 Tagen war bei unserem Patienten die Leitungsstörung verschwunden, ohne ihm jemals die geringsten Beschwerden gemacht zu haben.



V.

Aus dem Krankenhause der jüdischen Gemeinde zu Berlin.
Innere Abteilung. (Dirigierender Arzt: Prof. Dr. J. Lazarus.)

Zur Mechanik des Lungenemphysems und der Bronchiektasieen.

Von

Dr. **E. Aron.**

(Mit 2 Textfiguren.)

Bei der Entstehung des vesikulären Lungenemphysems spielen mechanische Momente unbedingt eine sehr grosse, ätiologische Rolle. Einer der ersten, welcher hierauf die Aufmerksamkeit gelenkt hat, war Laënnec. Er[1]) wies darauf hin, dass beim trockenen Katarrh die kleinen Bronchien häufig verstopft sind, sei es durch Sekrete, sei es durch Schwellungszustände der Bronchialschleimhaut. Da die Inspirationsmuskeln kräftig und zahlreich sind (im Gegensatz zu den Exspirationsmuskeln), so muss es oft vorkommen, dass Luft nach Ueberwindung der geschwollenen Bronchialschleimhaut in die Lungenalveolen hineingelangt und hier eingeschlossen wird, und dass sie von den schwächeren Exspirationsmuskeln nicht wieder herausgetrieben werden kann. Neue Inspirationen führen neue Luft in die Lungenbläschen, und so kann eine Erweiterung der Alveolen zustande kommen. Andererseits dringt nach Laënnecs Ansicht die Luft kalt in den verschlossenen Alveolus ein und wird hier auf 32° erwärmt. Dabei dehnt sich die Luft aus oder versucht sich auszudehnen. Auch dieser Umstand führt zur Erweiterung der Lungenbläschen. Dieses letztere Moment können wir heute bei der Erklärung des Entstehens von Lungenemphysem nicht mehr gelten lassen, da wir wissen, dass die atmosphärische Luft bei der Einatmung bereits in der Rachenhöhle, sicher aber schon in der Luftröhre sich derart erwärmt hat, dass eine weitere Temperaturerhöhung der Inspirationsluft in den tieferen Teilen der Lunge kaum noch erfolgt. Mithin fällt eine Expansion der in den Alveolen abgeschlossenen Luft fort. Die andere von Laënnec supponierte Art und Weise, wie bei der Inspiration Luft in die Lungenbläschen hineingepresst, bei der Exspiration durch die geschwollene Bronchialschleim-

1) Traité de l'auscultation médiate. Tome I. Paris 1826. p. 302.



haut nach Art eines Ventilverschlusses zurückgehalten wird, scheint mir recht bestechend zu sein. Wir werden also dieses mechanische Moment nach Laënnec, welches in den Inspirationskräften liegt, gelten lassen, glauben jedoch nicht, dass hiermit sämtliche Punkte erschöpft sind, welche der Inspiration als solcher zukommen. Wir werden noch später des Näheren zu definieren haben, inwiefern die Inspiration bei dem Entstehen der Lungenerweiterung von Bedeutung sein kann.

Später wurde im Gegensatz zu Laënnec das Hauptgewicht zur Erklärung der Entwickelung des Lungenemphysems auf die Steigerung des exspiratorischen Druckes besonders beim Husten gelegt. Um zu entscheiden, ob in der Tat eine Steigerung des exspiratorischen Druckes von so hoher Bedeutung ist, werden wir zunächst berücksichtigen müssen, welche Druckwerte in der Lunge beim Husten exspiratorisch herrschen. Man hat bisher anscheinend nur an die intratrachealen und intraalveolären (intrapulmonären) Druckverhältnisse gedacht, während man nicht genügend berücksichtigt hat, welcher Druck gleichzeitig ausserhalb der Lunge (i. e. im Pleuraraume) besteht. Würde in der Tat beim Husten nur eine Steigerung des intrapulmonären Druckes bei der Exspiration zustande kommen, so könnte es keinem Zweifel unterliegen, dass diese Kraft sehr geeignet ist, uns das Entstehen von Lungenemphysem in sehr einfacher Weise zu erklären, besonders, wenn sich der Husten und damit diese Steigerung des intraalveolären Druckes wochen-, monate-, ja jahrelang immer von neuem wiederholt, wie dies bei chronischen Katarrhen der Luftwege zutrifft. Einer derartigen, einseitigen, sehr häufigen, exspiratorischen Blähung würde auf die Dauer kein noch so vollkommen konstruiertes Gewebe widerstehen; schliesslich müsste seine Elastizität Schaden leiden. In sehr ähnlicher Weise wie bei chronischen Katarrhen, welche mit Husten einhergehen, kommt es bei Musikern, welche Blasinstrumente spielen, zu einer Steigerung des intrabronchialen und intraalveolären Druckes. Diese Beschäftigung müsste daher, wenn wir die exspiratorischen intrapulmonären Druckkräfte berücksichtigen, gleichfalls ganz besonders oft zur Entwickelung von Lungenemphysem führen. Lange Zeit war man auch dieser Ansicht. In den letzten Jahren ist jedoch diese Annahme durch die interessanten, statistischen Arbeiten von Forlanini und H. Fischer recht gründlich erschüttert worden. Diese Autoren haben nachgewiesen, dass Lungenerweiterung bei Bläsern sich nicht häufiger findet, als bei Menschen anderer Berufsarten. Gerade auf Grund dieser Befunde werden wir zu dem indirekten Schlusse geführt, dass nicht vor allen Dingen eine Steigerung des intrapulmonären Druckes, sei es beim Husten, sei es beim Blasen von Instrumenten, die Ursache für das Entstehen von Lungenemphysem sein kann.

Wenn wir die im Tierkörper in der Tat obwaltenden, mechanischen Verhältnisse ins Auge fassen wollen, so werden wir nicht verkennen



können, dass derartige, **einseitige** Steigerungen des intraalveolären Druckes weder beim Husten noch auch beim Spielen von Blasinstrumenten im allgemeinen vorkommen. Wie Druckmessungen, welche ich vor einiger Zeit ausgeführt und veröffentlicht[1]) habe, beweisen, wird beim Husten exspiratorisch (beim Blasen wird es ganz ähnlich sein) der Druck in der Pleurahöhle gleichzeitig positiv ähnlich wie in den Lungenalveolen. Es wird der intrapulmonäre Druck auch beim Husten exspiratorisch, wie in jeder Phase der Atmung, wohl stets etwas stärker positiv sein als in der Pleurahöhle; diese Druckunterschiede sind aber so geringe, dass man damit unmöglich in genügender Weise das Entstehen des Lungenemphysems erklären kann. Da also beim Husten das Lungengewebe **allseitig** unter einem so hohen, exspiratorischen Druck steht, so werden wir dieser exspiratorischen Drucksteigerung nicht die gleiche Bedeutung bei der Entwickelung der Lungenerweiterung beimessen dürfen, wie dies von vielen Seiten geschehen ist. Wir werden also eher eine allseitige exspiratorische **Kompression** des Lungengewebes beim Husten ableiten können, als eine Blähung der Lungenalveolen.

Mit Konstatierung dieser experimentell gestützten Tatsache soll nun keineswegs etwa behauptet werden, dass nicht trotzdem die Mechanik des Hustens bei dem Zustandekommen des Lungenemphysems eine ätiologische Bedeutung besitzt, nur möchte ich vor allen Dingen auf die Kräfte das Augenmerk lenken, welche bei der **Inspiration** beim Husten obwalten. Wenn wir auf unsere früheren Druckmessungen beim Husten zurückgreifen, so hat sich dabei ergeben, dass sowohl im Bronchialbaume als auch in der Pleurahöhle auf der Höhe der Inspiration ein recht bedeutender negativer Druck herrscht. Vergegenwärtigen wir uns, wie sich hierbei das Lungenparenchym und insbesondere die Lungenalveolen verhalten, so ergibt sich, dass in dieser Phase der Atmung die Lungenbläschen sich sehr intensiv ausdehnen. Wiederholen sich diese Dehnungen des zarten Lungengewebes immer wieder, wie dies bei chronischen Katarrhen zutrifft, so kann das unmöglich auf die Dauer für die feinen, zarten Alveolarwände gleichgültig sein. Schliesslich muss die Elastizität dieser zarten Gewebe Schaden erleiden; sie müssen an Elastizität verlieren und erschlaffen. Hat aber die Elastizität des Lungengewebes nachgelassen, so ist damit der erste, verhängnisvolle Schritt zum Entstehen von Lungenemphysem getan. Nunmehr wird jeder neue Hustenstoss um so deletärer einwirken, je mehr die Elastizität der Lungensubstanz geschädigt ist. Die Lunge wird jeder neuen inspiratorischen Dehnung beim Husten weniger effektvoll widerstehen können. Die überdehnten, erschlafften Lungensepta zwischen den Alveolen werden schliesslich atrophieren und zerreissen. Vorgearbeitet ist diesen Atrophieen durch die von **Hans Kohn** in den Septen der Lungenbläschen nach-

1) **Aron**, Zur Mechanik der Expektoration Diss. Zeitschr. 1904. Bd. 54, H. 1 u. 2.

gewiesenen Porenkanälchen. So wird man das Entstehen von grösseren nnd kleineren Höhlen in den Lungen infolge derartiger Atrophieen verständlich finden, welche wir vor allen Dingen auf die inspiratorischen, mechanischen Druckverhältnisse beim Husten zurückführen möchten.

Wenn wir uns weiter die Frage vorlegen, warum an den freien Lungenrändern und an den Lungenspitzen sich mit Vorliebe die ersten Erscheinungen des Lungenemphysems zeigen, so wird man vielleicht berücksichtigen müssen, dass gerade an diesen Stellen die Insulte der bedeutungsvollen erörterten Druckkräfte beim Husten am meisten einwirken werden, da ja hier die Lungenzellen an der Lungenoberfläche liegen und daher am ehesten einer Ueberdehnung ausgesetzt sind. An den anderen tieferen Stellen der Lunge grenzen die Alveolen allseitig aneinander und werden bei ihrer starken Ausdehnung, wie sie bei der forcierten Inspiration beim Husten erfolgt, aneinander ein Gegenpolster finden und sich auf diese Weise gegenseitig schützen und stützen. Den Alveolen dagegen, welche an der Lungenoberfläche liegen, fehlt an der pleuralen Fläche ein ähnliches Schutzpolster. Das trifft ganz besonders für die Spitzen der Lunge zu, da sie ausserhalb des knöchernen Thorax bei tiefer Inspiration keinen knöchernen Gürtel besitzen. Daher finden wir gerade hier oft die ersten Anfänge einer sich entwickelnden Lungenerweiterung.

Wenn wir ferner das Entstehen des vikariierenden Lungenemphysems in mechanischer Hinsicht besprechen wollen, welches sich bekanntlich dann oft entwickelt, wenn grössere Teile der Lunge zugrunde gegangen oder vom Luftwechsel ausgeschaltet sind, so werden wir auch hierbei ähnliche mechanische Druckverhältnisse annehmen müssen. Nehmen Lungenabschnitte an der Atmung nicht mehr teil, so wird einerseits reflektorisch tiefer geatmet, um das Sauerstoffbedürfnis zu decken, und andererseits geht im allgemeinen die Krankheit, welche jene Lungenveränderungen hervorgerufen hat, mit Husten einher. Zunächst werden wir also eine Schädigung des elastischen Lungengewebes annehmen dürfen, welche auf die chronisch veränderte, vertiefte Atmung zurückzuführen ist. Ist aber erst die Elastizität der Lungensubstanz gestört, so wird der sich stets wiederholende Husten in demselben Sinne ungünstig einwirken, wie wir dies früher des Näheren ausgeführt haben und zwar vorwiegend bei der Inspiration.

Man hat bekanntlich zuweilen beim Lungenemphysem Zerreissen der Lunge beobachtet und so das Entstehen eines Pneumothorax gesehen. Die meisten Autoren sind der Ansicht, dass nur der verstärkte Exspirationsdruck das Platzen des Lungengerüstes bewirken kann. Wenn man die intraalveolären Druckkräfte allein in Betracht zieht, so könnte man gar wohl zu dieser Ansicht kommen. Bedenkt man jedoch, dass sich gleichzeitig auch der Druck in der Pleurahöhle erhöht, so wird man doch Bedenken gegen die Richtigkeit dieser Annahme nicht unterdrücken können. Würde der intraalveoläre Druck beim Husten allein



wachsen, so würde dadurch die Lunge stark ausgedehnt, und bei einem bestehenden Lungenemphysem könnte dann sehr wohl die Ruptur eines Lungenbläschens erfolgen. So verhält es sich aber im Körper niemals. Beim Husten wird vielmehr exspiratorisch die Lunge (ähnlich wie auch sonst bei der Atmung) zusammengedrückt; das einzelne Lungenbläschen wird also nicht ausgedehnt, sondern vielmehr verkleinert. Es wird dies dadurch bedingt, dass gleichzeitig mit dem Ansteigen des Druckes in den Lungen auch der Pleuradruck stark positiv wird, wie dies meine oben genannte Arbeit experimentell und zahlenmässig bestätigt. Unter diesen mechanischen Verhältnissen kann ich mir ein Platzen des Lungengerüstes, selbst des emphysematös veränderten, kaum vorstellen. Ein solches Zerreissen der Lunge kann dagegen viel leichter bei der vertieften Inspiration, beim Husten erfolgen, wobei die Lunge ev. ad maxium ausgedehnt wird. Tritt solche starke inspiratorische Ausdehnung der Lunge beim Husten bei rarefiziertem Lungengerüste auf, so kann dies schliesslich die Veranlassung zu einem Pneumothorax abgeben. Ich möchte übrigens hier einschalten, dass ein Pneumothorax unter Umständen auch ohne Husten entstehen kann. Ist eine Stelle der Lunge an der Oberfläche stark affiziert, d. h. sehr dünn, so genügt schon eine starke Inspirationsbewegung ohne Husten, damit diese perforiert. Ausser auf der Basis von Lungenemphysem entsteht ein Pneumothorax oft infolge von tiefgreifenden ulzerativen Prozessen in der Lungensubstanz, besonders häufig bei Kavernenbildungen auf tuberkulöser Grundlage. Dehnen sich diese Höhlenbildungen bis dicht an die Lungenoberfläche aus, so kann die Lunge an dieser dünnsten Stelle zerreissen, und zwar werden wir genau dieselben mechanischen Momente zu berücksichtigen haben, welche ich beim Entstehen eines Pneumothorax im Anschluss an ein Lungenemphysem des ausführlicheren erörtert habe.

Aehnlich wie die Lungenerweiterung hat man sich auch die Entstehung von Bronchiektasieen zu erklären versucht. Auch hierbei wollen wir von den in der Fötalperiode oder in direktestem Anschluss an diese Zeit vorkommenden Bronchiektasieen abstrahieren und nur jene Fälle berücksichtigen, welche sich im späteren Alter entwickeln. Wir wollen die Frage erörtern, welche mechanischen Momente dabei von Bedeutung sind. Es erscheint uns zweckmässig von den Ausführungen A. Fraenkels[1]) in seinem vorzüglichen Handbuche der Lungenkrankheiten auszugehen, da sie wohl ganz besonders zutreffend den heutigen Stand unserer Anschauungen in dieser interessanten Frage wiederspiegeln. Fraenkel unterscheidet zwei Gruppen von Ursachen für das Entstehen von Bronchiektasieen, eine unmittelbare und eine mittelbare. Zu den unmittelbaren Ursachen rechnet er vermehrten exspiratorischen Atmungsdruck oder Sekret-

1) Spez. Pathologie und Therapie der Lungenkrankheiten. Berlin und Wien. 1906. S. 169.



anhäufung und auf diese Weise erhöhten Druck im Lumen der Luftröhrenäste, in seltenen Fällen auch von aussen auf die Bronchialwand wirkenden Zug infolge von schrumpfendem Bindegewebe des Lungenparenchyms. Als mittelbare Ursache bezeichnet F. den Elastizitätsverlust der Wandungen des Bronchialbaumes. Dieses letzte Moment führt nur dann zu Erweiterungen, wenn gleichzeitig die erwähnten Zug- und Druckkräfte tätig sind. Das sind wohl zurzeit die gangbaren Ansichten, welche uns die beim Zustandekommen der Bronchiektasieen wirkenden mechanischen Verhältnisse wiederspiegeln. Ich habe mich in einer bereits mehrfach erwähnten Arbeit mit den Druckkräften in der Lunge etwas ausführlicher beschäftigt und möchte auf Grund dieser Studien jene Anschauungen über das Entstehen der Bronchialerweiterungen etwas modifiziert wissen. Zunächst hat es zweifelsohne etwas Bestechendes, als Ursache der Bronchiektasieen vor allem Steigerungen des exspiratorischen intrabronchialen Druckes beim Husten verantwortlich zu machen. Sind diese Werte doch recht beträchtliche, so dass man ihnen in der Tat derartige dehnende Wirkungen auf das Lumen erkrankter Bronchien zuteilen konnte. Als höchsten exspiratorischen intratrachealen Wert habe ich beim Husten eines tracheotomierten kräftigen Mannes + 94,4 mm Hg. erhalten. Der intrabronchiale Druck wird wohl noch etwas höher sein, als die von mir seinerzeit erhaltenen Zahlen des intratrachealen Druckes. Ist nun ein derartiger oder ähnlicher intrabronchialer Druck in der Tat in der Lage, das Lumen von Bronchien, welche infolge Erkrankung in ihrer Elastizität Not gelitten haben, zu erweitern? Ich glaube zunächst, dass es nicht angeht, diese Frage in diesem Umfange zu bejahen. Berücksichtigen wir nämlich, welche Druckkräfte gleichzeitig beim Husten in der Pleurahöhle, also auf der Lungenoberfläche lasten, so werden wir (cf. meine Arbeit) bedenken müssen, dass g l e i c h z e i t i g mit Steigerung des intrabronchialen Druckes beim Husten exspiratorisch der intrapleurale Druck ansteigt. Ich habe seinerzeit Gelegenheit gehabt, einige diesbezügliche Werte, welche am Menschen gewonnen worden sind, mitzuteilen, und habe diese durch methodische Tierversuche ergänzt. Nach diesen Ergebnissen scheint es mir recht fraglich zu sein, ob in der Tat eine Zunahme des exspiratorischen intrabronchialen Druckes beim Husten derartige Erweiterungen im Bronchialbaume zuwege bringen kann, wenn wir beachten, dass gleichzeitig der intrapleurale Druck in ähnlichen Grenzen ansteigt. Sollte nicht jene Dehnung der Bronchien durch die geänderten Druckverhältnisse im Pleuraraume aufgehoben werden? Das trifft aber nur so lange zu, als die Pleurahöhle erhalten ist. Geht die Pleurahöhle unter pathologischen Bedingungen verloren, etwa wenn Verwachsungen der Pleurablätter sich bilden, dann fehlt in der Tat beim Husten dieser positive exspiratorische intrapleurale Druck, welcher dem intrabronchialen Drucke das Gleichgewicht halten könnte, oder wird durch den Widerstand der

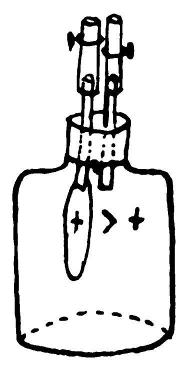
knöchernen Kostalwand ersetzt. Unter diesen Verhältnissen kann vielleicht in der Tat die exspiratorische Steigerung des intrabronchialen Druckes beim Husten eine sehr wichtige, vielleicht sogar die wichtigste Rolle in der Mechanik der Bronchiektasieen spielen. Dass solche Pleuraadhäsionen oft im Erkrankungsbezirke bei Bronchiektasieen vorhanden sind, ist eine bekannte Tatsache. Ob vielleicht derartige Verwachsungen der Pleurablätter in allen Fällen von Bronchialerweiterungen ihrem Entstehen vorangehen müssen, das scheint mir noch unentschieden zu sein. Ich möchte dies vielleicht nach meinen oben ausgeführten Ansichten über die Entstehungsweise der Bronchiektasieen als wahrscheinlich annehmen. Jedenfalls scheint es mir angebracht zu sein, wenn die pathologischen Anatomen ihr Augenmerk auf diesen nicht unwichtigen Punkt richten wollten. Die Mechanik der Bronchialerweiterungen erscheint mir zum wenigsten viel leichter verständlich zu sein, wenn die Pleurahöhle zu Grunde gegangen, als wenn sie erhalten ist. Sollte sich ergeben, dass Bronchiektasieen auch bei erhaltener Pleurahöhle vorkommen, so werden wir zu ihrem Verständnis vor allem auf die Schwere stockender Sekrete rekurrieren müssen. Dass nach den für die Entstehung des Lungenemphysems wichtigen erörterten Druckkräften die beim Husten gesteigerte inspiratorische Entfaltung der Lunge, von ätiologischer Bedeutung sein wird, erscheint uns folgerichtig zu sein. Aehnlich wie die Alveolen werden erkrankte Bronchialwandungen bei der maximalen Inspiration des Hustens nachgeben und sich erweitern. Die mechanischen Druckkräfte, welche hier obwalten, sind ganz die gleichen, wie wir sie beim Lungenemphysem ausgeführt haben. Eine Lungenerweiterung wird also unter ähnlichen pathologischen Druckverhältnissen beim Husten dann entstehen, wenn die Lungenalveolen selbst krankhafte Veränderungen aufweisen, während Bronchiektasieen zustande kommen werden, wenn die Bronchialwandungen geschädigt sind. Bestehen Verwachsungen der Pleuralblätter, so werden wir noch ein anderes, mechanisches Moment beim Zustandekommen der Bronchialerweiterungen berücksichtigen müssen, welches freilich mehr die exspiratorische Phase der Atmung sowohl beim Husten als auch bei der gewöhnlichen Atmung betrifft. Infolge dieser Verwachsungen kann nämlich das Lungenparenchym bei der Exspiration nicht zusammenfallen. Die Folge davon wird wohl die sein, dass bei der Exspiration eine Dehnung des Krankheitsherdes erfolgt, wodurch bei Erkrankung der Bronchialwandungen eine Erweiterung dieser begünstigt wird. Die verwachsenen Lungenteile bleiben also dauernd sowohl bei der Atmung als auch beim Husten, auch bei der Exspiration mehr in Inspirationsstellung.

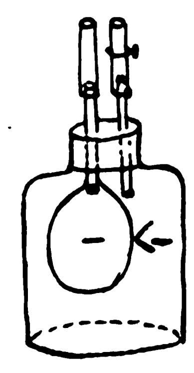
Wenn wir uns weiter die Frage vorlegen, warum gerade mit Vorliebe im höheren Alter sowohl Lungenemphysem wie auch Bronchiektasieen vorkommen, obwohl dies keineswegs in allen Fällen zutrifft, so werden wir einerseits berücksichtigen müssen, dass chronische Katarrhe besonders oft eine Krankheit des Alters sind, und dass andererseits die Elastizität

des Gewebes in späteren Jahren eher Schaden leidet, als in der Jugend. Dazu kommt vielleicht noch der Umstand, dass Sekrete gerade bei älteren Leuten eher stagnieren, wenn die Expektorationskraft abgenommen hat. Derartige Stagnationen begünstigen aber in verständlicher Weise die Entwickelung von Erweiterungen der Bronchien und der Lungenalveolen.

Wenn wir zum Schluss noch ein kurzes Resumé obiger Ausführungen geben wollen, so möchte ich glauben, dass sowohl beim Entstehen des Lungenemphysems als auch der Bronchiektasieen neben exspiratorisch wirkenden Kräften vor allem inspiratorische Momente von sehr grosser Bedeutung sind, und dass diese wichtiger sein dürften, als dies zuweilen von anderer Seite dargestellt worden ist.

Folgendes, sehr einfache, kleine Schema, das sich sehr leicht herstellen lässt, dürfte die erörterten mechanischen Verhältnisse am besten veranschaulichen.






Exspiration (bei geschlossener Glottis).

Inspiration.

Man nehme eine Flasche mit weitem Halse, welche mit einem doppelt durchbohrten Korken verschlossen wird. Durch die Löcher des Korken werden kleine Glasröhrchen hindurchgesteckt, welche in das Flascheninnere hineinragen. An dem einen Glasröhrchen wird ein Schutzfinger aus dünnem Gummi fest angebunden. Ueber die freien Enden der Glassröhrchen werden kurze Gummischläuche gezogen, welche durch je einen Quetschhahn verschlossen werden können. Die kleine Gummiblase in der Flasche entspricht der elastischen Lunge, das dazu gehörige Glasröhrchen der Trachea, der Quetschhahn der Glottis, das Flascheninnere der Pleurahöhle.

Will man sich an diesem kleinen Schema die mechanischen Verhältnisse der Lunge beim Husten vergegenwärtigen, so wird man folgende beiden Atemphasen voneinander trennen müssen: die Exspiration, so lange die Glottis geschlossen ist, und die Inspiration. Um die Druckverhältnisse beim Husten bei der Exspiration während des Glottisschlusses an unserem Schema nachzuahmen, stelle man in dem Flaschen-



raume einen positiven Druck her, indem man in das freie Glasröhrchen Luft hineinbläst und schliesse dann den Quetschhahn. Darauf blähe man die Gummiblase in ähnlicher Weise auf, und zwar soll der Druck in der Gummiblase etwas höher sein, als im Flaschenraume, wie dies den natürlichen Druckverhältnissen im Tierkörper entspricht. Der zweite Quetschhahn wird dann gleichfalls geschlossen. Man wird sich an dem Schema sehr leicht davon überzeugen, dass die Gummiblase sich unter diesen Bedingungen zwar etwas, aber nicht sehr bedeutend entfaltet. Die Gummiblase platzt aber nie, selbst wenn wir den positiven Druck sehr bedeutend erhöhen.

Ganz anders gestalten sich die Dinge, sobald wir an unserem Schema ähnliche Druckverhältnisse nachahmen, wie wir sie beim Husten während der Inspiration experimentell erhalten haben. Wir müssen zu diesem Zwecke durch Luftaussaugen in dem Flascheninnern einen negativen Druck herstellen, während das zweite Glasröhrchen, an welches die Gummiblase angebunden ist, offen bleibt. Unter diesen Bedingungen entfaltet sich die Gummiblase und dehnt sich sehr stark aus, sobald die Luftverdünnung im Flaschenraume etwas weiter getrieben wird. Schliesslich platzt die Gummiblase. Genau so verhält es sich mit der Lunge, zumal mit der erkrankten Lunge. Auch sie wird bei forcierter Inspiration stark entfaltet, in einem späteren Stadium überdehnt, bis sie schliesslich unter Umständen zerreist. Dieses Schema erscheint mir in hohem Maasse geeignet zu sein zu illustrieren, wie deletär die Inspiration beim Husten auf das Lungengewebe einwirkt, indem es inspiratorisch ad maximum gedehnt wird, während die Exspirationsphase des Hustens nicht entfernt ebenso schädlich auf die Lunge einwirkt.

VI.

Aus der I. medizinischen Klinik der Kgl. Charité in Berlin.
(Direktor: Exzellenz Wirkl. Geh. Rat Professor Dr. E. von Leyden.)

Ueber die Bedeutung der molekularen Konzentration von Flüssigkeitsergüssen für die Resorption derselben.

Von

Ernst Herzfeld.

Durch die Lehre von der Messung des osmotischen Drucks mit Hilfe der Gefrierpunktserniedrigung der Lösungen, der Kryoskopie, hat die physikalische Chemie rasch Eingang in die Physiologie und klinische Medizin gefunden. Zuerst Dreser und einige Zeit nach ihm Koranyi waren es, die mittels dieser Methode durch Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigungen von Harn und Blut einen Einblick in die osmoregulatorische Tätigkeit der Nieren sich verschafften. So hat dann im Laufe der letzten Jahre die Pathologie der Nierenkrankheiten durch experimentelle Arbeiten mittels der Kryoskopie eine grosse Bereicherung erfahren.

Schönborn fasst den Wert der kryoskopischen Bestimmung von Harn und Blut folgendermassen zusammen:

„Wie bei allen Lösungen, so sinkt auch im Blut und im Urin der Gefrierpunkt mit der zunehmenden molekularen Konzentration der Flüssigkeit. Unter normalen Verhältnissen ist die Gefrierpunktserniedrigung Δ des Blutes eine ungemein konstante, die des Urins δ ist weniger konstant und von zahlreichen Faktoren abhängig. Unter pathologischen Verhältnissen steigt die molekulare Konzentration des Blutes (sinkt der Gefrierpunkt) bei allen mit ungenügender Nierenfunktion einhergehenden Krankheiten, also namentlich bei Nephritiden, und das Sinken des Gefrierpunktes ist ein diagnostisches Mass für bestimmte Teile der Nierenarbeit (und für Schwere und Grad der Nephritis im einzelnen Falle). In den gleichen Fällen sinkt die molekulare Konzentration des Harns, steigt also dessen Gefrierpunkt.

Allerdings nicht alles, was in der ersten Begeisterung erhofft wurde, hat sich erfüllt. Die einseitigen Erkrankungen der Nieren von den doppelseitigen zu unterscheiden oder auf eine drohende Urämie aufmerksam zu werden, ist durch diese Untersuchungen leider nicht möglich.

Aber trotzdem bekommen wir, wie schon oben gesagt, durch die Kryoskopie einen Einblick in die osmoregulatorische Tätigkeit der Nieren und sie befestigt uns in der Stellung unserer Diagnose unter den übrigen



uns zu Gebote stehenden Hilfsmitteln. Es lag nun in der Natur der Sache, dass nach derartigen Erfolgen die Untersuchungen nicht bei denen von Blut und Urin stehen blieben. Es kamen im Laufe der letzten Jahre u. a. Bestimmungen von Milch, Magensaft, Cerebrospinalflüssigkeit und von Ergüssen seröser Höhlen hinzu. Diese letzteren werden uns näher beschäftigen.

Bei pleuritischen Ergüssen finden wir häufig Erscheinungen, durch die es uns nicht recht erklärlich wird, wovon die Resorption pleuritischer Exsudate abhängig ist. Es sind vier bekannte Beobachtungen, die nach Rothschild einem während des Verlaufs pleuritischer Erkrankungen in die Augen fallen, aber in zusammenhängender Darstellung nirgends in unseren landläufigen Hand- und Lehrbüchern zu finden sind.

Es verschwinden oft grosse langdauernde Pleuraergüsse nach einer Probepunktion, während durch Potain vollständig entfernte Ergüsse sich nach kurzer Zeit wieder ansammeln, ohne dass wir Zeichen haben, die auf ein Fortbestehen des Entzündungsprozesses hindeuten. Gleichfalls bleiben abgekapselte Exsudate oft monatelang bestehen ohne der Resorption anheimzufallen. Endlich ist auch der zuletzt von ihm angeführte Punkt, eine Beobachtung Littens, nicht ohne Interesse. Nach ihr besteht zwischen Exsudathöhe und Fieberhöhe kein kongruentes Verhalten, vielmehr steigen die Exsudate sehr häufig an, trotz fallenden Fiebers und daraus zu schliessenden Verschwindens der Entzündungserscheinungen. In anderen Fällen tritt eine Resorption trotz bestehenden Fiebers ein.

Es wurde bisher angenommen, dass bei Resorptionsvorgängen in den serösen Höhlen physiologische Prozesse die Hauptrolle spielten.

Diese beruhten für die Pleurahöhlen einerseits auf den Bewegungen des Brustkorbs und der Atmungsorgane, wobei die Lymphgefässe der Pleura costalis eine saugende Wirkung auf die in der Pleura befindliche Flüssigkeit ausüben, andererseits wird die Resorption aber auch durch die Veränderungen des inneren Druckes gefördert, der dadurch zustande kommt, dass die Lunge das eine Mal stärker, das andere Mal wieder schwächer an die Brustwand gedrückt wird.

Besonders seit den Arbeiten von Dybkowski und von Recklinghausen fand die Vermutung, dass die Resorption auf dem Wege der Lymphbahnen vor sich ginge, allgemeine Anerkennung.

In den letzten Jahren wurden von Rothschild in der schon vorher erwähnten Arbeit und etwas später von v. Ketly und von Torday angenommen, dass nicht die bekannten physiologischen Vorgänge das Wesentliche bei der Resorption pleuritischer (Rothschild, v. Ketly und Torday) und überhaupt seröser (v. Ketly und Torday) Ergüsse seien, sondern diese vielmehr physikalischen Gesetzen unterworfen sei.

Zu dieser Annahme gelangten die Autoren auf Grund theoretischer Erwägungen, die sie dann für die Klinik zu verwerten suchten und auch an einigen in ihren Arbeiten veröffentlichten Krankengeschichten mit



Erfolg bewiesen haben. Auch ich habe mich auf Anregung von Herrn Professor Dr. M. Michaelis an mir liebenswürdigst überlassenen Fällen aus der I. med. Klinik während der letzten beiden Jahre, ermutigt durch die Resultate dieser Autoren, mit diesen Fragen beschäftigt und ihre Ergebnisse einer Nachprüfung unterzogen.

An Hand der Literatur werde ich nun näher auf die Versuche eingehen, die zu der Ansicht führten, dass nicht physiologische, sondern physikalische Prozesse zur Hauptsache bei der Resorption seröser Höhlen in Betracht kommen.

Hamburger machte u. a. bei einem 4 Stunden toten Hunde die intraperitoneale Injektion von 150 ccm einer lauwarmen 2 proz. NaCl-Lösung und konnte nach 2 Stunden nur noch 118 ccm dieser Lösung entfernen.

Starling und Tubby glaubten auf Grund von 12 Versuchen an Doggen den Beweis geliefert zu haben, dass die Absorption von Flüssigkeit aus Brust- und Bauchhöhle nicht oder nur zum geringen Teil durch die Stomata der Lymphgefässe, sondern durch die Blutkapillaren erfolge.

Neunmal wurde Flüssigkeit in die Pleurahöhle und dreimal in die Peritonealhöhle injiziert. Die Versuchsanordnung war folgende:

Eine Kanüle wurde in den Ductus thoracicus, eine andere Y-förmige in die linke Pleura, bzw. Bauchhöhle eingesetzt. Der eine Schenkel dieser Y-förmigen Röhre stand mit einer Luftaspirationsspritze, der andere mit einer Bürette in Verbindung, aus der dann eine bestimmte Menge NaCl-Lösung, die mit Indigokarmin oder Methylenblau gefärbt war, in die betreffende Höhle eingeführt wurde. Zur beständigen Kontrolle des Urins wurde noch eine Röhre in die Blase oder einen Ureter eingesetzt. Es wurden nun sowohl Lymphe durch Urin aufgefangen und festgestellt, in welcher von beiden Flüssigkeiten der Farbstoff zuerst erschien. Schon nach 5 bis 20 Minuten begann der Urin sich zu verfärben, und zwar blau, wenn Indigokarmin, und grün, wenn Methylenblau in der injizierten Lösung sich befand, während die aus dem Ductus thoracicus ausströmende Lymphe sich im Verlauf von 10 Minuten bis 4 Stunden nach der Injektion leicht verfärbte und im Gegensatz zum Urin auch nach Schütteln mit Luft keine intensive Färbung annahm.

Die beiden Forscher meinen die erst einige Zeit nach Färbung des Urins auftretende leichte Verfärbung der Lymphe dadurch erklären zu können, dass der Farbstoff nicht direkt in die Lymphe gelangt, sondern auf dem Umwege durch den Blutstrom. Nebenbei wurde auch kein vermehrter Ausfluss von Lymphe konstatiert.

Wurde der Ductus thoracicus durch eine Ligatur der Vena anonyma beiderseits der Einmündung des Ductus thoracicus ausgeschaltet, so fand eine Resorption der eingeführten Flüssigkeitsmengen ganz so wie unter normalen Verhältnissen statt.

Dagegen nach Unterbindung der Nierenarterien fand sehr langsam und äusserst unvollkommene Resorption statt.

Nach intraperitonealer Injektion von 150 ccm der gleichen Lösung waren bei unterbundenem Ductus thoracicus nach 2 Stunden nur noch 29 ccm in der Bauchhöhle, während bei unterbundenen Nierenarterien noch 80 ccm zu entfernen waren.

Den Ausschlag für die Richtigkeit ihrer Behauptungen sehen Rothschild, Ketly und Torday darin, dass auch die übrigen für die Diffusion gültigen Gesetze stimmen.

Die ersten diesbezüglichen Versuche stammen von Orlow her.

Hunden wurde Flüssigkeit in die Bauchhöhle eingeführt, nach 3 bis 5 Stunden wurden die Tiere getötet und die Flüssigkeit sorgfältig herausgeholt.



Nahm er verdünnte Kochsalzlösungen von 0,3 bis 1 pCt., — deren endosmotische Spannung geringer als die der Blutflüssigkeit ist, — so konnte er eine Verminderung der Flüssigkeitsmengen in der Bauchhöhle konstatieren, dagegen bei Kochsalzlösungen über 1 pCt. fand er nach einigen Stunden eine Vermehrung. Im Laufe der Zeit wurde die konzentrierte Salzlösung allmählich durch den Austritt von Wasser in die Bauchhöhle und der Salze in die Blutbahnen verdünnt.

Orlow fasst seine Untersuchungen folgendermassen zusammen:

„Der Wasserstrom geht von der Seite der geringeren Spannung nach der der grösseren, das Salz aber von der Seite des grösseren Gehaltes nach der des geringeren."

Leathes und Starling fanden bei Versuchen in der Brusthöhle die gleichen Resultate wie Orlow. Es resorbierten sich bei ihnen hypo- und isotonische Lösungen, während bei hypertonischen Lösungen eine Flüssigkeitszunahme zu verzeichnen war.

Nach ihnen und Rothschild bleibt wohl die Konzentration der isotonischen Lösungen, während die der hyper- bzw. hypotonischen ab- bzw. zunimmt, aber nicht ihre chemische Zusammensetzung. Die isotonischen büssen ebenso wie die hypo- und hypertonischen Lösungen ihren Gehalt an ursprünglichen Lösungsbestandteilen ein, dagegen finden wir einen Zuwachs an solchen Molekülen, die in der infundierten Flüssigkeit ursprünglich nicht zugegen waren und Bestandteile des Blutes sind.

Nach Untersuchungen von Roth ist die Kapillarwand auch nicht für alle Stoffe gleich durchgängig. Kristalloide sind leichter permeabel als Eiweiss. Aber auch unter den Kristalloiden gibt es wieder Abstufungen, sodass von den drei Stoffen Traubenzucker, Kochsalz und Harnstoff der letztere am leichtesten diffundiert, während von den beiden ersteren nach Barlow für Kochsalz, naeh Roth für Traubenzucker die Kapillarwand am schwersten durchlässig ist.

Nach all dem können wir den Inhalt vorstehender Versuche kurz dahin zusammenfassen:

Bringen wir Salzlösungen, die eine höhere molekulare Konzentration als das Blutserum haben, in die Peritoneal- bzw. Pleurahöhle, so trat einstweilen keine Resorption ein, vielmehr wurde das Blutserum von der stärker konzentrierten Salzlösung angezogen und erst später, wenn die Salzlösung des Pleuraserums so verdünnt war, dass sie isotonisch mit dem Blutserum wurde, trat allmählich Resorption ein; hypotonische Lösungen dagegen resorbierten sich sofort.

Wie steht es nun mit den isotonischen Lösungen, besteht hier überhaupt ein osmotisches Gefälle?

Dies wird von Roth bejaht, und zwar geht hier der Flüssigkeitsstrom von derjenigen Seite, die leichter permeable Stoffe enthält, zur Gegenseite.

Wurde eine konzentrierte Eiweisslösung, die durch Zusatz einer entsprechenden Kochsalzmenge dem Blutserum isotonisch war, in die Bauchhöhle infundiert, so war durch Zunahme der injizierten Flüssigkeit ersichtlich, dass die eiweissreichere Peritonealflüssigkeit das eiweissärmere Serum anzog.

Es könnte nun bei all diesen Diffusionsversuchen noch der Einwand gemacht werden, dass die Verhältnisse sich bei unserer Membran, der Kapillarwand, infolge der Lebensfähigkeit der Zellen anders gestalten.

Leathes und Starling fanden nach Injektion von Kochsalzlösung, die mit NaFl. versetzt war, prompte Resorption aus der Pleurahöhle, ebenso kam Hamburger zu dem gleichen Resultat in der Peritonealhöhle, indem er durch thermische (sehr heisse Lösungen) oder chemische (Zusätze von 0,4 pCt. NaFl.; 3 pCt. HCl.) Einwirkungen die Zellen des Peritoneums schädigte.

Die Ergüsse der serösen Höhlen werden nun von Rothschild, v. Ketly und Torday auch nur als eine tote Masse, eine mehr oder weniger konzentrierte Salz- oder Eiweisslösung angesehen.

Demnach müssten hypertonische Ergüsse zuerst noch Wasser aus den Kapillaren annehmen, bis sie isotonisch geworden sind, während hypo- und isotonische sich fortgesetzt resorbieren. Hinsichtlich der letzteren beziehen sie sich auf Senator, nach dem „alle Transsudate und Exsudate ohne jede Ausnahme Eiweiss in Lösung enthalten, doch erreicht sein Gehalt niemals denjenigen des Blutes und noch weniger des Blutplasmas".

Auf Grund vorstehender theoretischer Erwägungen stellt Rothschild speziell für pleuritische Exsudate folgende Sätze auf:

I. „Finden wir, dass ein durch Probepunktion gewonnenes Exsudat eine geringere molekulare Konzentration als das Blut hat, also einen Gefrierpunkt, der höher liegt als der des Blutes, so können wir annehmen, dass die grössere wasseranziehende Kraft des Blutes ohne weiteres die Absorption des Exsudats herbeiführen wird."

II. „Finden wir dagegen ein Exsudat, das einen wesentlich höheren Gefrierpunkt aufzuweisen hat, als das Blut, so ist nicht nur keine sofortige Resorption zu erwarten, sondern die Flüssigkeitsmenge im Brustkorb wird zunehmen, indem der osmotische Wasserstrom bemüht sein wird, die molekulare Konzentration des Exsudats herabzusetzen, bis sie derjenigen des Blutes gleich geworden sein wird."

Bei meinen Versuchen zur Nachprüfung vorstehender Sätze habe ich die molekulare Konzentration der zu untersuchenden Flüssigkeitsergüsse gleichfalls mittels der Gefrierpunktserniedrigung bestimmt.

Die Untersuchungen wurden mit dem Beckmannschen Gefrierapparat ausgeführt.

Der Gefrierpunkt des destillierten Wassers wurde von mir vor jeder Untersuchung bestimmt, da dieser nach meinen Beobachtungen bis zu $^3/_{100}$ ° C. an den einzelnen Tagen variierte. Auch die Ex- und Transsudate wurden stets einer Nachprüfung unterzogen, und zwar fast ausschliesslich liess ich die zum ersten Versuch gebrauchte Flüssigkeit zu diesem Zwecke auftauen und wiederholte mindestens noch einmal an ihr die Bestimmung.

Da es aus äusseren Gründen leider nicht möglich war, Gefrierpunktsbestimmungen vom Blutserum jedes einzelnen Patienten zu machen, so habe ich mich im Anschluss an die Erfahrungen von Koranyi und seiner Mitarbeiter, des bei ihren Untersuchungen am meisten gefundenen Wertes von 0,56° C., der auch mit der von Rothschild und Ketly und Torday angenommenen Zahl übereinstimmt, als Gefrierpunktserniedrigung des Blutserums bedient.

Ich glaube aber, dass durch Annahme dieses Wertes für die Gefrierpunktserniedrigung des Blutserums sich in unsere Untersuchungen kein Fehler eingeschlichen hat, der irgendwie überhaupt nur für das Ergebnis in Frage kommen könnte. Fand doch Koranyi mit geringen Ausnahmen nur Schwankungen zwischen 0,55° C. und 0,56° C., also einen überhaupt konstanten Wert.

Wären diese Untersuchungen an höheren Tieren, z. B. Rindern, gemacht worden, dann würden ohne jedesmalige Serumuntersuchung gewonnene Ergebnisse als falsch bezeichnet werden müssen, da der Gefrierpunkt des Serums bei ihnen grossen Schwankungen unterliegt, für das Rind z. B. zwischen 0,55° C. und 0,647° C.

Im Folgenden sollen zunächst die Krankengeschichten der von uns untersuchten Fälle mit pleuritischem Erguss kurz mitgeteilt und die Ergebnisse in einer Tabelle zusammengestellt werden.



1. H. R., Arbeiter, 36 Jahre alt, wurde am 16. August 1904 mit der Diagnose Tbc. pulmonum und Pleuritis exsudativa in die Klinik aufgenommen. Seit Februar desselben Jahres klagte Patient über Magenbeschwerden, Kopfschmerz uud Husten, im Mai kamen hierzu noch Heiserkeit, Schmerzen in der Brust und Auswurf. Da die Symptome in letzter Zeit stark zunehmen, musste er das Krankenhaus aufsuchen.

Bei der nach seiner Aufnahme vorgenommenen Untersuchung bemerkt man ein Zurückbleiben der linken Thoraxseite bei der Atmung. Ueber beiden Spitzen hört man abgeschwächtes Atmen; l. o. noch im Anschluss an das Exspirium Rassel- l. h. Dämpfung, ebendort Stimmfremitus nnd Atemgeräusch aufgehoben. Im Auswurf Tuberkelbazillen. Am 17. August wurde eine Probepunktion gemacht und im Anschluss hieran am kommenden Tage 1300 ccm. Flüssigkeit entleert. Die Flüssigkeitsmenge nahm darauf wieder zu, sodass am 30. August wiederum punktiert werden musste. Diese Flüssigkeit wurde untersucht. Gp. = 0,49° C. In der Folge nahm die Flüssigkeit wieder zu. Am 13. Oktober trat Hämoptoe und vier Tage später der Exitus ein.

Autopsie: Ungefähr faustgrosses Drüsenpacket der Bronchialdrüsen der linken Lunge, unter der Pleura der linken Lungenspitze fingerbreiter, käsiger, pneumonischer Herd; im linken Mittellappen taubeneigrosse Kaverne mit Arrosion eines Gefässes; Schwarten der Pleura und frische Pleuritis.

2. Frau M., 27 Jahre alt, Schutzmannsfrau. Diagnose: Sepsis puerperalis. Pleuritis tuberculosa (Sektion).

Patientin hatte am 18. August 1904 eine schwere Zwillingsgeburt durchgemacht, nach der am 21. Fieber auftrat. Dieserhalb fand sie am 25. August Aufnahme in der geburtshülflichen Klinik. Von hier aus kam sie nach kurzem Aufenthalt auf der psychiatrischen Klinik auf die medizinische Klinik.

Die Atmung ist leicht angestrengt, der Puls ziemlich klein. Abdomen in der Gegend des Uterus auf Druck schmerzhaft, über der Herzspitze ein systolisches Geräusch, im Urin Albumen in Spuren, Diazo +. Ueber den Lungen keinerlei Besonderheiten.

Am 9. September findet man r. h. o. vom neunten Brustwirbel an Dämpfung und über der gedämpften Partie abgeschwächtes Atmen. Die Probepunktion ergab flockiges Exsudat. Zwei Tage später wurden ca. 40 ccm einer trüben Flüssigkeit entfernt. Gp. = 0,52.

Am 25. September findet man in der Krankengeschichte verzeichnet, dass das Exsudat r. h. unverändert fortbestehe, l. h. ebenfalls eine Dämpfung bis zum Angulus scapulae mit abgeschwächtem Atemgeräusch über dieser Partie eingetreten sei. Am 6. Oktober wurden links 50 ccm einer klaren serösen Flüssigkeit abgelassen. Gp. = 0,54°.

Während des Aufenthaltes in der Klinik geringe Albuminurie. Diazo stets +. Exitus am 8. Oktober.

3. L.E., Former, 38 Jahre alt. Diagnose: Pleuritis exsudativa, Insuff. valvul. aorticae.

Der Vater des Patienten ist an Tuberkulose gestorben. Er selbst leidet seit 5 Jahren nach einem vorausgegangenen Gelenkrheumatismus an einem Herzfehler, der häufig und auch in diesem Jahre schwere Symptome machte, die aber mit Erfolg behandelt wurden.

Am 12. September 1904 suchte er wegen einer Brustfellentzündung, die er sich durch Erkältung zugezogen hatte, das Krankenhaus auf. Seine Klagen bestehen in Atemnot, Schmerzen in der linken Brustseite, Husten, Schüttelfrost und aufsteigender Hitze, geringer Schwellung an den Füssen.

Der flache paralytische Thorax hebt sich krampfhaft. L. h. Dämpfung bis hinauf zur Spina scapulae, die nach vorn in die Herzdämpfung übergeht. Ueber der gedämpften Lungenpartie ist das Atemgeräusch sehr stark abgeschwächt.



Die Herzdämpfung ist nach rechts verlagert, nach oben reicht sie intensiv bis zur zweiten Rippe, die Herztöne leise und dumpf; nach dem Ablassen von Flüssigkeit konnte deutlich ein diastolisches Geräusch über der Aorta gehört werden. Karotiden und andere oberflächliche Arterien pulsieren sichtbar. Urin sehr spärlich. Albumen +.

Die gleich nach der Aufnahme vorgenommene Probepunktion ergab links unten ein seröses Exsudat, das sich nach Ueberimpfen auf Bouillon als steril erweist.

Am folgenden Tage, am 13. September, wurden 1500 ccm dieses serösen Exsudates abgelassen. Gp. = — 0,47° C.

Am 26. September finden sich auf der ganzen linken Seite noch Dämpfungen im linken unteren Pleuraraum und pleuritisches Reiben.

Am 20. Oktober trat unerwartet der Exitus an den Folgen des Herzfehlers ein.

4. M. S., Klinikdiener, 27 Jahre alt, wurde am 10. Oktober 1904 in die Charité aufgenommen. Seine Klagen bezogen sich auf Stiche in der rechten Brustseite, Schüttelfrost und Atemnot. Im Frühjahr hatte er auch schon eine Brustfellentzündung durchgemacht und war nach einigen Wochen als gebessert in eine Heilstätte entlassen worden.

Die linke Lunge ist ohne jeglichen Befund, auf der rechten Seite finden wir vorn Dämpfung von der vierten Rippe an, hinten vom Angulus scapulae nach abwärts. Atemgeräusch über dieser Partie aufgehoben, Stimmfremitus abgeschwächt.

Noch am Tage der Aufnahme wurde der Patient punktiert und 1200 ccm einer flockigen, trüben serösen Flüssigkeit abgelassen. Gp. = — 0,58° C.

Danach hellte sich die Dämpfung auf und bei seiner Entlassung in eine Heilstätte war das Exsudat vollständig verschwunden.

5. G. L., Maurer, 28 Jahre alt, wurde einer Brustfellentzündung wegen in die Charité am 21. November 1904 eingeliefert.

Seine Mutter ist an Tuberkulose gestorben, er selbst wurde beim Militär wegen Herzkrankheit entlassen. 4—5 mal klagte er im Laufe der letzten beiden Jahre längere Zeit hindurch über Stiche in der linken Seite, die aber immer auf ärztliche Behandlung hin wieder wichen.

Ueber beiden Spitzen haben wir verkürzten Schall und deutlich verlängertes Exspirium.

Die Atmung beschleunigt, etwas dyspnoisch, die linke Seite bleibt etwas zurück.

Links vorn vom Oberrand der dritten Rippe absolute Dämpfung, über ihr tympanitischer Schall. Links hinten vom Angulus scapulae an Dämpfung nach abwärts. Pectoralfremitus über den gedämpften Bezirken abgeschwächt. Im Traubeschen Raum Dämpfung.

Am 22. November wurde eine Probepunktion gemacht, die eine klare seröse Flüssigkeit ergab. Am 24. wurden 950 ccm dieser Flüssigkeit entleert, Gp. = —0,47° C.

Am 5. Dezember haben wir hinten nur noch Dämpfung von der 9. Rippe an, vorn ist sie überhaupt nicht mehr nachweisbar.

Der physikalische Befund blieb in der Folgezeit derselbe, die am 3. und 20. Januar 1905 vorgenommene Probepunktionen zeitigten immer noch hinten unten etwas seröses Exsudat. Am 23. Januar konnte der Patient als gebessert entlassen werden, sein weiteres Schicksal unbekannt.

6. W. P., Arbeiter, 56 Jahre alt, wurde am 28. November 1904 in die Klinik mit der Diagnose Pleuritis geschickt.

Der Patient hatte vor 6 Jahren eine Lungen- und Rippenfellentzündung durchgemacht, klagt seit März dieses Jahres über Husten, Auswurf und Atemnot.

Die Atmung ist erschwert und beschleunigt, die Interkostalräume sind rechts verstrichen. Ueber beiden Spitzen verkürzter Schall, linke Spitze fast Dämpfung und feuchte grossblasige Rasselgeräusche. Auf der rechten Seite findet man von der

2. Rippe an nach abwärts Dämpfung, gleichfalls hinten vom 3. Brustwirbelfortsatz an, jedoch nicht so intensiv als vorn. Vorn ist rechts vom 2. Interkostalraum ab das Atmungsgeräusch fast völlig unhörbar, hinten ist die Abschwächung geringer, man hört noch Reiben und Rasselgeräusche.

Im Auswurf finden sich Tuberkelbazillen.

Am 29. November wurden 1500 ccm einer serösen Flüssigkeit abgelassen. Gp. = $-0{,}49^{0}$ C.

Anfänglich ging das Exsudat zurück, sodass am 7. Dezember hinten vom 8. Brustwirbeldorn und von der 4. Rippe an nur noch Dämpfung zu verzeichnen ist. Aber unmittelbar hierauf beginnt es wieder zu steigen, sodass wir am 15. Dezember schon wieder vorn vom 3. Interkostalraum und hinten vom 6. Brustwirbeldorn an Dämpfung haben. Dieserhalb wurden 1200 ccm Flüssigkeit abgelassen, die aber leider kryoskopisch nicht untersucht werden konnten. In der nächsten Zeit wird die Dämpfungszone wieder kleiner und am 23. Dezember haben wir von unten ungefähr noch dreifingerbreit Dämpfung, während hinten von der Mitte der Skapula ab Schallverkürzung ist; Entlassung auf eigenen Wunsch am 23. Dezember.

Aus dem ganzen Verlauf ist mit ziemlicher Sicherheit zu schliessen, dass das Exsudat bald wieder angestiegen ist.

7. Frau B., Schlächtermeistersfrau, 29 Jahre alt, aus gesunder Familie. Einige Tage vor ihrer Aufnahme war bei ihr ein Abort ausgeräumt worden, bald darauf stellte sich Fieber ein.

Bei ihrer Aufnahme fanden wir den Uterus durch die Bauchdecken deutlich fühlbar und vergrössert; es besteht fötider Ausfluss von grauer Farbe. Beide Parametrien in Gegend der Tuben und Eierstöcke druckschmerzhaft und infiltriert. Von seiten der übrigen Organe keinerlei Besonderheiten.

Am 14. Dezember klagt Patientin über Schmerzen in der rechten Brustseite. Hinten rechts finden wir eine zweiquerfingerbreite Schallverkürzung mit abgeschwächtem Vesikuläratmen und abgeschwächtem Stimmfremitus. Die Dämpfung reicht in der Axillarlinie bis in die Höhe der 8. Rippe.

Am 16. Dezember nehmen die Schmerzen in der rechten Seite erheblich zu; es stellt sich Husten und Auswurf ein.

Am 17. Dezember rechts hinten Dämpfung bis zur Spina scapulae. In den untersten Partien ist das Atemgeräusch überhaupt nicht hörbar, während es in den oberen abgeschwächt ist. Stimmfremitus aufgehoben. Die Probepunktion fördert ein eitriges Exsudat, von welchem 150 ccm durch Punktion entfernt wurden, zutage. Gp. = $-0{,}48^{0}$ C. Bakteriologisch fand man Streptokokken und Diplokokken. Nach der Punktion hellte sich die Dämpfung bis auf eine dreiquerfingerbreite Zone auf.

Am Abend des 19. Dez. reicht die Dämpfung rechts unten wieder bis zur Spina scapulae und vorn bis zur 4. Rippe.

Da nun auch am folgenden Tage der Befund unverändert blieb und sich gegen Abend bedrohliche Atemnot und Schüttelfrost einstellte, wurde die Patientin zwecks Operation des Empyems auf die chirurgische Klinik verlegt.

8. Frau E. E., 23 Jahre alt, Couleurdienerfrau, wurde am 25. Juli 1905 mit der Diagnose Phthisis pulmonum in die Klinik aufgenommen.

Seit der Geburt ihres Kindes vor 2 Jahren stellten sich die ersten Anzeichen einer Lungenaffektion ein, die von da an rasch und heftig zunahm.

Der Thorax ist schmal, paralytisch. Der linke und rechte Oberlappen ist total infiltriert. Von seiten der übrigen Organe keinerlei Besonderheiten.

Am 17. August klagte Patientin plötzlich über Stiche in der rechten Seite und Lufthunger.



Am nächsten Tage ergab die Untersuchung l. hinten unten absolute Dämpfung und aufgehobenes Atemgeräusch.

Am 19. August wurden 100 ccm einer grünlichgelben, trüben Flüssigkeit mit Fibrinfetzen abgelassen. Gp. = — 0,55⁰ C. Schon am Nachmittag desselben Tages trat der Exitus ein.

9. W. Sch., Schuhmacher, 62 Jahre alt, wurde am 5. Dezember 1904 in die Charité aufgenommen.

Aus der Anamnese erfahren wir, dass einige Geschwister lungenkrank sind. Er selbst hatte ausser einer vor etwa 20 Jahren durchgemachten Brustfellentzündung eine Lungenentzündung, im Anschluss an die er fortgesetzt über Brustschmerzen und Atemnot klagte.

Der Thorax ist flach, asymmetrisch infolge einer starken linksseitigen Kyphosokoliose. Die linke Seite bleibt bei der Respiration sichtlich zurück.

Ueber beiden Spitzen Dämpfung, die sich nach hinten bis zur Spina scapulae erstreckt.

Links hinten Dämpfung bis hinauf zur Spina scapulae, die nach vorn in die Herzdämpfung übergeht.

Am 6. Dezember wurde eine Probepunktion gemacht und eine grünlich gelbe, klare Flüssigkeit entleert, es fanden sich in ihr keine Tuberkelbazillen. Gp. = — 0,55⁰ C.

Am 8. Dezember wurden dann 980 ccm dieser Flüssigkeit entleert.

Am 11. Dezember war die Dämpfung um 2 Finger breit zurückgegangen.

Am 14. Dez. war sie schon wieder $1\frac{1}{2}$ Finger breit höher, sodass, da von neuem starke Symptome auftreten, am 6. Januar wiederum 500 ccm an derselben Stelle wie das erste Mal abgelassen wurden.

Aber auch diesmal stieg das Exsudat wieder an, der Patient starb am 9. Februar am Kollaps.

Die Autopsie wurde von den Angehörigen untersagt.

Tabelle I.

Pleuritische Exsudate.

	Name	Alter	Diagnose	Datum der Punktion	des Exsudats	Ausgang
1.	R. H. Arbeiter	36 J.	Tbc. pulmonum Pleuritis exsudativa	29. 8. 1904	— 0,49	†
2.	Fr. M. Schutzmannsfrau	27 J.	Sepsis puerperalis Pleuritis tuberculosa	r. 11. 9. 1904 l. 6. 10. 1904	r. — 0,52 l. — 0,54	†
3.	L. E. Former	38 J.	Pleuritis exsudativa Aorteninsufficienz	13. 9. 1904	— 0,47	† an Aorteninsuffizienz.
4.	M. Sch. Klinikdiener	27 J.	Pleuritis exsudativa	10. 10. 1904	— 0,58	Heilung.
5.	G. L. Maurer	28 J.	Pleuritis exsudativa	24. 11. 1904	— 0,47	Besserung.
6.	F. W. Arbeiter	56 J.	Pleuritis exsudativa Tbc. pulmonum	29. 11. 1904	— 0,49	Besserung.
7.	Frau B. Schlächtermeistersfrau	29 J.	Sepsis puerperalis Pleuritis purulenta	17. 12. 1904	— 0,48	Exsudat steigt gleich nach der Punktion wieder an; Pat. wird zur Operation des Empyems auf die chirurgische Klinik verlegt.
8.	Frau E. E. Couleurdienerfrau	23 J.	Phthisis pulmonum Pleuritis purulenta	19. 8. 1905	— 0,55	†
9.	W. Sch. Schuhmacher	62 J.	Pleuritis tuberculosa	6. 12. 1904	— 0,55	†

Wenn wir die 9 vorstehenden Fälle im Hinblick auf die von Rothschild aufgestellten und oben von mir angeführten Sätze kritisch betrachten, so müssten bis auf Fall 4 alle spontan der Resorption anheimfallen. Dem ist aber in den von uns untersuchten Fällen nicht so. Es resorbierten sich von allen gänzlich oder so gut wie gänzlich nur Fall 3 und 5.

Bei Fall 1 erreichte trotz wiederholten Punktierens die Flüssigkeit bald wieder ihre alte Höhe, nicht wenig anders bei Fall 2, wo besonders auf der rechten Seite, die unserer Beobachtung länger zugänglich war, sich auch nicht die mindeste Neigung zu einer Resorption zeigte.

Bei Fall 6 und 9, wo es sich beide Male allerdings um ältere Leute handelte, haben wir trotz der niedrigen kryoskopischen Werte des Exsudates — dies trifft für Fall 6 ganz besonders zu —, auch ein Wiederansteigen zu beobachten.

Auch bei Fall 7 hat das Exsudat schon 2 Tage nach der Punktion wieder seinen alten Stand.

Fall 8 gibt infolge des so schnell eingetretenen Exitus kein richtiges Bild für unsere Betrachtungen und wir müssen ihn deshalb bei der Beurteilung ausschliessen.

Fall 4, bei dem man gerade annehmen musste, dass das Exsudat bald zur alten Höhe wieder ansteigen und einer dauernden Resorption hartnäckig widerstehen würde, verschwand dieses sehr schnell und besser noch als bei Fall 3 und 5. Nun kann man ja allerdings nach den theoretischen Ausführungen annehmen, dass die Flüssigkeit ziemlich rasch dem Blutserum isotonisch geworden ist, aber dem widerspricht der Umstand, dass nach der Punktion die Flüssigkeit auch nicht um ein ganz Geringes mehr angestiegen, sondern zusehends und sehr schnell abgenommen hat.

Auch wir haben ebenso wie von Rzentkowski als Durchschnittswerte für den Gefrierpunkt der auf tuberkulöser Basis beruhenden Exsudate den Wert — 0,52° C., nur mit dem Unterschied, dass bei uns dieselben zwischen — 0,49° C. und — 0,55° C. schwanken, während sie bei Rzentkowski zwischen — 0,50° C. und — 0,54° C. liegen. Aller Wahrscheinlichkeit nach ändern sich diese Durchschnittswerte noch etwas bei einem ganz grossen Material.

Uns scheint es überhaupt, als ob die molekulare Konzentration der Exsudate garnicht bei gewissen Exsudatarten immer dieselben oder auch nur ziemlich annähernde Werte hat. So finden wir nämlich bei Rzentkowski für 3 eitrige Exsudate die Zahlen — 0,90° C., — 0,87° C. und — 0,76° C. notiert, während bei unseren eitrigen Exsudaten in den Fällen 7 und 8 Gefrierpunkte von — 0,47° C. und — 0,55° C. zu verzeichnen sind.

Da wir wohl mit Recht nach unseren theoretischen Erwägungen annehmen durften, dass, wenn überhaupt physikalische Prozesse das Wesentliche bei der Resorption pleuritischer Exsudate seien, dieselben

Vorgänge auch bei Resorption von anderen Flüssigkeitsarten und in anderen Körperhöhlen sich vorfänden, so lasse ich ebenso, wie es Ketly und Torday taten, noch die Krankengeschichten einiger anderer Fälle von Pleuraergüssen und Ascites folgen.

10. Frau R., Töpfersfrau, 37 Jahre alt, Carcinoma ovarii beiderseits, Karzinose des Bauchfells und der Pleura.

Ungefähr 4 Wochen vor der Aufnahme der Patientin am 8. September 1904 bemerkte sie, dass der Leib allmählich stärker wurde, das Urinlassen nur tropfenweise erfolgte und Stuhlgang nur nach Abführmitteln eintrat, ausserdem war Patientin stark abgemagert.

Die Untersuchung ergibt ein stark aufgetriebenes Abdomen mit Dämpfung und Fluktuation. Von seiten der übrigen Organe keinerlei Besonderheiten.

Am 18. September werden 6 Liter einer trüben, grüngelben, flockenreichen Aszitesflüssigkeit vom spezifischen Gewicht 1010 abgelassen. Gp. = — 0,54° C.

Am 23. September wurde auf der gynäkologischen Klinik die Diagnose eines Ovarialtumors gestellt.

Gleich nach der Punktion nahm die Flüssigkeit wieder zu, es stellten sich ferner Oedeme an den unteren Extremitäten ein, sodass am 30. September wiederum punktiert werden musste. Gp. = — 0,51° C.

Am 6. Oktober wird bei der Laparotomie auf der gynäkologischen Klinik wiederum Aszites abgelassen. Es wurde ein kindskopfgrosser Tumor vom linken und ein gänseeigrosser Tumor vom rechten Ovarium ausgehend entfernt.

In der Folgezeit fand sich bald wieder ein Flüssigkeitserguss ein und so mussten am 29. Oktober 5 Liter einer eiweissreichen Flüssigkeit vom spezifischen Gewicht 1011 abgelassen werden.

Hierzu gesellt sich noch ein Flüssigkeitserguss in der Pleurahöhle; es wurden am 2. November auf der linken Seite 500 ccm eines blutig serösen Pleuraergusses entfernt. Gp. = — 0,55° O.

Am 11. November fühlte man Drüsenschwellungen in der linken Supraklavikulargrube und links hinten wiederum vollkommene Dämpfung. Der Pektroralfremitus war abgeschwächt und die Herzdämpfung nach rechts verschoben.

Am 14. November wurden dann 850 ccm einer serösen Flüssigkeit aus der Pleurahöhle abgelassen. Gp. = — 0,50° C.

In der Folgezeit stiegen sowohl der Aszites und die Flüssigkeit der Pleurahöhle noch mehrmals an und machten erneute Punktionen nötig. Im Dezember trat dann der Exitus ein.

11. Frau H. P., Tischlerswitwe, 58 Jahre alt, wurde wegen Karzinose am 3. April 1905 in die Charité aufgenommen. Aus der Anamnese ist von Interesse, dass Patientin vor 10 Jahren eine Brustoperation durchgemacht hat, wobei ihr die rechte Mamma exstirpiert worden war. 6 Wochen vor der Aufnahme verspürte sie Stiche in der rechten Brusthälfte und im Rücken. Zugleich stellte sich ein starker, trockener Husten ein.

Bei der Aufnahme finden wir auf der rechten Brust eine Narbe, die von der vor 10 Jahren vorgenommenen Exstirpation herrührt. Die hauptsächlichsten Klagen sind: Stiche in der rechten Seite, namentlich im Rücken.

Die Atmung ist etwas oberflächlich und beschleunigt. Die linke Lunge ist ohne Befund, rechts dagegen haben wir hinten unten bis zur Spina scapulae absolute Dämpfung, vorn von der dritten Rippe an. Die Auskultation ergibt über der Dämpfung abgeschwäches Atmen. Pektoralfremitus rechts nicht vorhanden.

Bis auf ein hauchendes präsystolisches Geräusch an der Spitze ist von seiten der übrigen Organe nichts Abnormes zu verzeichnen.

Am 5. April wurden rechts 2 Liter einer serösen gelblichen Flüssigkeit abgelassen. Gp. = — 0,51° C.

Im Laufe der nächsten Wochen kamen noch beträchtliche Drüsenschwellungen in der rechten Supraklavikulargrube hinzu, ausserdem gleichfalls rechts ein Tumor zwischen 7. und 9. Rippe. Das Exsudat steigt wieder ab.

Am 9. Mai wurde wiederum Flüssigkeit aus der Pleurahöhle entleert, die nicht kryoskopisch untersucht wurde; am nächsten Tage verliess Patientin wider ärztlichen Rat die Klinik mit demselben Befunde, mit dem sie aufgenommen war.

12. N. N. (Privatpatientin), leidet an einem Ovarialkarzinom.

Im Abdomen sammelte sich eine grosse Menge Aszites an, der regelmässig abgelassen wurde, aber stets in wenigen Tagen wiederkam.

Am 29. September 1904 wurde eine Portion kryoskopisch untersucht. Gp. = — 0,53° C.

Am 11. Oktober nach erneuter Punktion Gp. = — 0,52° C.

Nachdem der immer wieder ansteigende Aszites noch vielfach Punktionen erfordert hatte, trat Ende Februar der Exitus ein. Einige Zeit vorher kamen auch noch Karzinommetastasen der Pleura mit Erguss hinzu; letzterer wurde kryoskopisch nicht untersucht.

13. W., Gärtner, 45 Jahre alt, wurde am 29. September 1904 in die Klinik aufgenommen.

Patient, der sonst nie krank war, bemerkte 2 Wochen vor seiner Aufnahme eine Schwellung der unteren Extremitäten, die er Ueberanstrengung zuschrieb. Die Schwellung nahm von Tag zu Tag zu und erstreckte sich seit der letzten Woche auch noch auf den Unterleib und die Genitalien. Geringe Urinmenge seit dieser Zeit. Potus früher sehr stark.

Bei der Untersuchung bemerkt man starke Oedeme an den unteren Extremitäten, dem Skrotum, der Rücken- und Bauchhaut. Das Abdomen sehr aufgetrieben und prall gespannt. Seine Perkussion ergibt überall Dämpfung; Lageveränderung hat eine Aenderung des Dämpfungsbezirks zur Folge.

Die inneren Organe sind infolge des Flüssigkeitsergusses nicht zu palpieren.

Von seiten der Lunge und des Herzens ist nichts zu bemerken. Die Urinmenge ist stark vermindert und enthält in Spuren Eiweiss.

Am 30. September, dem Tag nach der Aufnahme, wurde der Aszites abgelassen, sein spezifisches Gewicht 1007, Gp. = — 0,59° C. Gleichzeitig wurde in 24 Stunden 7500 ccm Oedemflüssigkeit durch Einlegen von Nadeln entfernt, Gp. = — 0,57° C.

In den nächsten Tagen stellten sich Blutstühle und Blutbrechen ein und am 5. Oktober kam der Patient ad exitum.

Die Autopsie ergab: Leberzirrhose, frische Magen- und Darmblutungen und ein Kehlkopfgeschwür.

14. W. B., 70 Jahre alt, ehemaliger Gastwirt, war bis vor $2^1/_2$ Jahren, wo er einen Unfall erlitt, stets gesund. Bald nach dieser Zeit traten zuerst Blutspuren im Stuhlgang auf und Beschwerden beim Urinlassen. In den letzten 3 Wochen vor seiner Aufnahme bemerkt Patient, dass der Leib anfängt dicker und härter zu werden.

Patient, ein alter gebrechlicher Mann, wird am 11. November 1904 aufgenommen.

Das Abdomen ist sehr stark aufgetrieben, die Haut glänzend, Fluktuation; es ist nichts durchzutasten, Oedeme der unteren Extremitäten.

Im Urin Indican +.

Am 12. November wurden 7500 ccm Aszites vom spezifischen Gewicht 1012 abgelassen. Gp. = — 0,57° C.

Nach der Punktion rings um den Nabel eine grosse Menge kirsch- bis wallnussgrosser zum Teil untereinander in Zusammenhang stehender Tumoren palpabel. Die Leber reicht 3 fingerbreit unter den Rippenbogen in der Mammilarlinie und ist von



höckriger Oberfläche und harter Konsistenz. Die rektale Untersuchung ergibt eine enorme Erweiterung der Ampulla recti und in derselben einen grossen Tumor, der die Passage fast unmöglich macht.

Schon am 15. November wird der Leib wieder dicker und am 16. werden wiederum 7500 ccm Flüssigkeit abgelassen. Am 26. November trat der Exitus ein.

Die Autopsie bestätigte die Diagnose: Rektumkarzinom und Karzinose des Peritoneums.

15. P. G., Arbeiter, 17 Jahre alt, wird am 20. Juli 1904 mit der Diagnose vitium cordis und Stauungsleber in die Charité eingeliefert.

Seit dem 7. Lebensjahr litt der Patient an Gelenkrheumatismus, der in gewissen Intervallen wieder von neuem aufrat und zu dem sich Herzbeschwerden gesellten, die mit jedem Anfall an Intensität zunahmen.

Die jetzige Erkrankung begann ungefähr 4 Monate vor der Aufnahme. Nach einem rheumatischen Anfall, der auf Behandlung hin rasch wich, klagte Patient über noch stärkere Herzbeschwerden als sonst und bemerkte zugleich auch, dass der Leib angeschwollen war.

Die Lippen sind blass mit leicht bläulichem Farbenton, ebenso sind die Nägel an den Händen leicht zyanotisch.

Das Herz ist stark vorgewölbt, über der ganzen Herzgegend starke Pulsation, die sich auf das Epigastrium fortsetzt. Deutliche Pulsation der Karotiden. Die Herzgrenzen sind nach rechts und links stark verbreitert. Ueber der Spitze hört man ein langgezogenes stark blasendes Geräusch, keinen zweiten Ton; gleichfalls über der Pulmonalis ein systolisches als auch ein diastolisches Geräusch.

Das Abdomen ist trommelförmig aufgetrieben. Mässige Flüssigkeitsansammlung im Abdomen und geringe Fluktuation.

Die Leber überragt 3 fingerbreit den Rippenbogen.

Von seiten des Respirationsapparates keinerlei Besonderheiten.

Der Albumengehalt des Urins ist bei der Aufnahme $^1/_4$ pM., verschwindet während der Behandlung nochmals vollständig, um bald darauf wieder in Spuren aufzutreten.

Während der ersten Monate war der Leib nur wenig angeschwollen; aber von Ende November an nahm er an Umfang immer mehr zu, sodass am 15. Dezember 1904 4700 ccm einer grünlichgelben Flüssigkeit abgelassen werden mussten. Gp. = — 0,52° C.

Die Herzbeschwerden werden in der Folgezeit immer stärker und auch der Leibesumfang nahm wieder zu, sodass bei der Punktion am 6. Januar 1905 8600 ccm abgelassen wurden. Gp. = — 0,77° C.

Nachdem am 27. Februar der Exitus eingetreten war, fanden sich bei der Sektion noch 5 Liter Flüssigkeit in der Bauchhöhle.

16. Frau K., 54 Jahre alt, Arbeitersfrau, hatte im März 1904 wegen einer Geschwulst im Magen, wahrscheinlich Karzinom, — nähere Angaben sind aus der Patientin nicht herauszubekommen, — eine Operation durchgemacht.

Ungefähr 4 Wochen vor ihrer Aufnahme am 2. Januar 1905 klagte Patientin über einen stechenden Schmerz auf dem rechten Rippenbogen, der sich bis zum Kreuz hin erstreckte und schliesslich nach dem Becken zu ausstrahlte. Die Schmerzen nahmen allmählich besonders um den Nabel herum an Intensität zu. Seit einem Monat ungefähr bemerkte Patientin, dass Leib und Beine angeschwollen waren. Da der Leib immer dicker wurde und sich auch starke Beschwerden beim Atemholen einstellten, liess sich Patientin zwecks Ablassung des Wassers am 2. Januar in die Klinik aufnehmen.

Wir finden bei der stark abgemagerten Patientin den Leib stark aufgetrieben und gespannt. Ueber den abhängigen Partien Dämpfung, deutliche Fluktuation,



geringe Schmerzhaftigkeit in der Gegend des Nabels. Ueber dem Nabel mehr nach rechts ist eine hühnereigrosse Resistenz zu fühlen.

Zirkulations- und Respirationsapparat ohne Besonderheiten.

Im Urin Saccharum.

Nachdem schon im Januar mehrmals in erheblicher Menge Aszitesflüssigkeit abgelassen war, musste am 4. Februar wiederum punktiert werden. Es wurden 5000 ccm einer sehr eiweissreichen Flüssigkeit von 0,3 pCt. Zuckergehalt abgelassen. Gp. = —0,64° C.

Nachdem in der Zwischenzeit noch einmal durch Punktion eine geringe Menge Flüssigkeit entfernt wurde, schwoll der Leib wieder rasch an.

Infolgedessen wurden am 1. März 5000 ccm einer hell schäumenden Flüssigkeit vom spezifischen Gewicht 1010 und $4^1/_2$ pM. Eiweissgehalt abgelassen. Gp. = — 0,57° C.

Die Flüssigkeit nahm darauf wieder zu und am 10. März starb Patientin.

Die Autopsie bestätigte die schon intra vitam gestellte Diagnose eines Pankreaskarzinoms.

17. Frau A., I., 48 Jahre alt, wurde zum ersten Male am 22. Mai 1905 in die Klinik aufgenommen, einige Tage vor der Aufnahme scheint sie einen kleinen apoplektischen Anfall gehabt zu haben, daneben bestanden schon seit einiger Zeit geringe Herzbeschwerden.

Schon im Oktober 1904 begann der Leib nach und nach anzuschwellen, die Anschwellung nimmt aber jetzt so zu, dass sie zwecks Ablassung des Wassers ins Krankenhaus geschickt werden musste.

Die Untersuchung ergab ausser dem stark angeschwollenen Leib und Eiweiss im Urin über der Herzspitze ein stark systolisches und ein diastolisches Geräusch. Der Spitzenstoss im sechsten Interkostalraum.

In der Zeit vom 23. Mai bis 25. Juli, wo die Patientin als gebessert entlassen wird, wurden 5 Punktionen gemacht. Sie stiessen jedesmal auf Schwierigkeiten wegen der starken Verwachsungen. Die Flüssigkeit kam stets nach wenigen Tagen wieder. Eine kryoskopische Untersuchung konnte nicht stattfinden.

Schon am 13. August musste Patientin wieder zwecks Ablassens des Wassers die Klinik aufsuchen. Es wurden diesmal wieder mehrere Liter vom spezifischen Gewicht 1013 und 3 pM. Albumengehalt abgelassen. Gp. = — 0,64° C.

Das weitere Schicksal der Patientin unbekannt.

Tabelle II.

II. Sonstige Ergüsse der Pleurahöhle.

	Namen	Alter	Diagnose	Datum der Punktion.	Gp.	Ausgang
10.	Frau R., Töpferfrau	37 J.	Karzinoma ovarii beiderseits (primär), Carcinose.	a) 2. 11. 04. b) 14. 11. 04.	— 0,55 — 0,50	†
11.	Frau H. P., Tischlerwitwe	58 J.	Karzinommetastasen	3. 4. 05.	— 0,51	Trotz mehrfacher Punktionen sammelte sich sofort wieder Flüssigkeit an; Patientin verliess wider ärztlichen Rat die Klinik und daher alles weitere unbekannt.



III. Aszites.

	Namen	Alter	Diagnose	Datum der Punktion	Gp.	Ausgang
10.	cf. 10.		cf. 10.	a) 18. 9. 04. b) 30. 9. 04. c) 29. 10. 04.	— 0,54 — 0,51 — 0,53	cf. 10.
12.	Frau N. N., (priv.)	—	Carcinoma ovarii	a) 27. 9. 04. b) 10. 10. 04.	— 0,53 — 0,52	†
13.	W., Gärtner	45 J.	Cirrhosis hepatis	29. 9. 04.	a) Aszites — 0,59 b) Oedemflüssigkeit — 0,57	† Es traten Blutstühle und Bluterbrechen ein.
14.	W. B., ehem. Gastw.	70 J.	Carcinoma recti et peritonei	12. 11. 04.	— 0,57	†
15.	P. G., Arbeiter	17 J.	Vitium cordis Stauungsleber	a) 15. 12. 04. b) 6. 1. 05.	— 0,52 — 0,77	† Der Leibesumfang nahm nach den Punktionen rasch wieder zu.
16.	Frau K., Arbeiterfrau	54 J.	Carcinoma pancreatis	a) 6. 2. 05. b) 3. 3. 05.	— 0,64 — 0,57	†
17.	Frau A. I.	48 J.	Carcinoma?	13. 8. 05.	— 0,34	Unbekannt

Von den 8 Fällen müssten 4, nämlich 10, 11, 12, 15a, leicht der Resorption anheimfallen. Aber von allen den Fällen fällt kein einziger der Resorption anheim, sondern über lang und kurz kamen stets die Ergüsse wieder. Auffällig siud die Unterschiede bei Fall 15 und 16, zumal da zwischen den einzelnen Punktionen kein sehr langer Zwischenraum liegt.

Wir können also das Resultat unserer Versuche kurz dahin zusammenfassen: Nach unseren an den beschriebenen Fällen angestellten Untersuchungen scheint es, dass die Resorption von Exsudaten und Transsudaten nicht lediglich nach den Gesetzen der Osmose vor sich geht, sondern anderen Faktoren eine wesentliche Rolle zukommt. Wenn wir auch einige Fälle haben, nach denen wir uns den Ansichten Rothschilds und der übrigen Autoren anschliessen könnten, so stehen dieser doch mehr Fälle gegenüber, bei denen wir zu einem negativen Ergebnis gekommen sind.

Während ich mich bereits mit vorstehenden Untersuchungen beschäftigte, erschien eine Arbeit Zangenmeisters, in der er auf Grund von Versuchen die Differenzen in der molekularen Konzentration der einzelnen Exsudatarten durch bakterielle Einwirkungen erklaren zu können glaubt.

Zu diesem Zwecke impft er eiweisshaltige und eiweissfreie, sterile Nährböden (Bouillon, Aszites, Urin) mit Bacterium coli, Streptokokken und Staphylokokken, liess sie im Brutschrank und verfolgte die molekulare Konzentration. Nicht geimpfte Portionen dienten zur Kontrolle.

Das Resultat seiner Untersuchungen fasst er folgendermassen zusammen: „Es haben demnach die untersuchten Mikroorganismenarten, vorausgesetzt, dass sie reichlich zur Entwicklung kamen, die molekulare Konzentration ihres Substrates verändert, und zwar sämtlich gesteigert.“

Angeregt durch die Untersuchungen des oben genannten Autors habe ich folgende zwei Versuche angestellt:

Versuch 1.

Mit einer abgemessenen Menge sterilen Aszites (Gp. = — 0,57° C.) wurden Röhrchen gefüllt; mit Bakterien, Koli und Staphylokokken geimpft, während das letzte Drittel zur Kontrolle diente. Die einzelnen Röhrchen verblieben bis zu ihrer Untersuchung im Brutschrank.

Tag der Untersuchung	Steril °C	Coli °C	Staphtylo-kokken °C
20. 11. 1904	— 0,57		
21. 11. 1904	— 0,54	— 0,54	— 0,54
22. 11. 1904	— 0,57	— 0,58	— 0,59
23. 11. 1904	— 0,59	— 0,59	— 0,60
25. 11. 1904	— 0,59	— 0,60	— 0,59
27. 11. 1904	— 0,58	— 0,60	— 0,62
30. 11. 1904	— 0,62	— 0,63	— 0,63
4. 12. 1904	— 0,63	— 0,62	— 0,62
7. 12. 1904	— 0,71	— 0,68	— 0,67
11. 12. 1904		— 0,69	— 0,70
14. 12. 1904	— 0,70	— 0,75	— 0,74

Versuch 2.

Steriler Aszites (Gp. = — 0,57° C.).
Geimpft mit Tuberkelbazillen und Streptokokken wie bei Versuch 1.

Tag der Untersuchung	Steril °C	Tuberkel-bazillen °C	Strepto-kokken °C
23. 12. 1904	— 0,57		
24. 12. 1904	— 0,58	— 0,59	— 0,59
26. 12. 1904	— 0,58	— 0,58	— 0,57
29. 12. 1904	— 0,61	— 0,59	— 0,62
2. 1. 1905	— 0,63	— 0,62	— 0,63
6. 1. 1905	— 0,64	— 0,68	— 0,66
11. 1. 1905	— 0,70	— 0,68	— 0,69
17. 1. 1905	— 0,69	— 0,73	— 0,69

Schlussfolgerung aus den Versuchen:

Wenn man unsere Versuchsreihen durchgeht, so erscheint die molekulare Konzentration der ungeimpften Portionen durchaus nicht regelmässig höher als die der geimpften, sondern mindestens ebenso häufig ist sie gleich oder geringer. Während wir unsere beiden Versuche systematisch längere Zeit hindurch fortführten, untersuchte Zangenmeister stets die sterile und geimpfte Flüssigkeit, abgesehen vom ersten Tage, nur noch einmal und fand allerdings in den mitgeteilten Fällen bei den geimpften Portionen eine höhere Gefrierpunktserniedrigung als bei den sterilen.

Nach unserer fortgesetzten Kontrolle scheint es, als ob seine Resultate durchaus zufällige waren, zu denen auch wir vielleicht hätten kommen können, wenn wir nur ein einziges Mal untersucht hätten.



Auf Grund vorstehender Betrachtungen glauben wir bakteriellen Einflüssen keine wesentliche Rolle auf die molekulare Konzentration der einzelnen Exsudate zuschreiben zu dürfen. Die Differenzen in den einzelnen Werten sind wohl durch die mehr oder weniger starke Verdunstung in den einzelnen Röhrchen zu erklären, wobei trotz der konstanten Temperatur des Brutschrankes physikalische Verhältnisse (ungleiche Stärke des Wattepfropfes, geringe Abweichung in der Dicke des Glases und der Weite der Röhrchen) mitsprechen.

Am Schlusse dieser Arbeit sei es mir gestattet, Sr. Exzellenz Herrn Geheimrat von Leyden für die freundliche Ueberlassung des Materials, Herrn Prof. Dr. M. Michaëlis für die gütige Anregung zu dieser Arbeit und Herrn Dr. Fritz Levy für die liebenswürdige Unterstützung bei derselben meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

Zentralblatt für Physiologie. 1895. — Dybkowski, Ludwigs, Arbeiten. 1866. — Hamburger, Arch. f. Anatomie u. Physiol. 1894. — Hamburger, Osmot. Druck- und Jonenlehre. Bd. 1 u. 2. — v. Ketly u. v. Torday, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 79. — W. N. Orlow, Pflügers Arch. f. Physiol. 1895. — A. v. Koranyi, Mod. ärztl. Bibliothek. 1904. Heft 1. — v. Recklinghausen, Virchows Arch. 1865. — Roth, Arch. f. Anatomie u. Physiol. 1899. — D. Rothschild, Therapie d. Gegenwart. April 1903. — v. Rzentkowski, Berl. klin. Wochenschr. 1904. 9. — Schönborn, Gefrierpunkts- u Leitfähigkeitsbestimmungen. 1904. — Senator, Virchows Archiv. Bd. 111. 1888. — Starling u. Tubby, Journal of Physiology. 1899. — Zangenmeister, Münchener med. Wochenschr. 1904. No. 41.



VII.

Aus dem städt. Krankenhause Moabit in Berlin.

Erfahrungen über die Behandlung des akuten Gelenkrheumatismus mit Stauungshyperämie.

Von

Dr. **Ernst Steinitz,** Assistenzarzt.

(Mit 6 Kurven im Text.)

Die Behandlung des akuten Gelenkrheumatismus mit Salizylpräparaten wird vielfach als eine ideale Therapie hingestellt, weil wir hier eine Krankheit in so prompter und augenfälliger Weise auf Mittel von bestimmter chemischer Zusammensetzung reagieren sehen, dass diese geradezu als spezifische, d. h. ausschliesslich ein bestimmtes Krankheitsgift unschädlich machende, bezeichnet worden sind.

Ehe Maclagan im Jahre 1874 das Salizin und später die Salizylsäure gegen den Gelenkrheumatismus in Anwendung brachte, waren die verschiedensten Behandlungsmethoden in Gebrauch. Abgesehen von Aderlässen, die zum Teil in kolossalem Umfange ausgeführt wurden, sind äusserliche Einwirkungen und innerlich Medikamente verschiedenster Art, ja sogar auch systematisch suggestive Behandlung angewandt worden. Für keine von diesen Behandlungsmethoden war ein wirklich günstiger Einfluss auf den Verlauf nachweisbar, um ganz davon zu schweigen, dass manche eine schwere Schädigung oder eine unnütze Quälerei der Kranken bedeuteten. Die Wirkungslosigkeit der geübten Methoden geht schon aus ihrer grossen Mannigfaltigkeit und ihrem raschen Wechsel hervor und aus der Tatsache, dass gerade die indifferentesten, wie Verordnung von Alkalien oder Zitronensäure, die günstigsten Resultate zeitigten. Welches auch die Behandlung sein mochte: günstige Fälle liefen in 1—2 Wochen ab, die meisten dauerten 3—6 Wochen, andere 2—3 Monate. — Nüchterne Beobachter, welche durch keine der üblichen Behandlungsarten befriedigt wurden und daher den Versuch machten, die Krankheit unbeeinflusst ablaufen zu lassen, waren erstaunt „über die Leichtigkeit und Schnelligkeit des natürlichen Verlaufes einer Krankheit, deren Behandlung anderen so viel Mühe machte". So übte Gouzée um das Jahr 1850 mit gutem Erfolge eine exspektative Therapie. Er verordnete gleichförmige mässige Wärme, reichlich Getränke und liess zur Linderung der Schmerzen und Verminderung der Schwellung die erkrankten Gliedmassen lauwarm baden und sonst warm bedecken. Auch Gull und Sutton hielten Ruhe im warmen Bett und diätetische Pflege für das Wichtigste und erzielten ohne jedes sonstige Hilfsmittel gleich gute Erfolge wie mit den anderen damals üblichen Mitteln.



Eine ganz neue Aera brach dagegen herein, als in den 70er Jahren des vorigen Jahrhunderts im Anschluss an die Idee Maclagans Buss, Riess, Stricker u. a. die Salizylsäure als Mittel gegen den Gelenkrheumatismus in Anwendung brachten. Die Wirkung dieses Mittels war in fast allen Fällen so prompt, dass sein Einfluss sich nicht verkennen liess. In der Tat konnte man, wie Stricker 1876 aussprach, nach den Erfahrungen über den bisherigen Verlauf der Erkrankung, nicht behaupten, dass „ein florider Rheumatismus zu einer Spontanheilung innerhalb 48 Stunden tendiere", wie sie durch die Salizylsäure in der Regel erzielt wurde. Nach den ersten Veröffentlichungen wurde das neue Mittel allenthalben erprobt. Brown sah in 106 Fällen durch Acidum salicylicum Besserung in 3 Stunden bis 4 Tagen, Aufhören der Schmerzen in 12 Stunden bis 15 Tagen, durchschnittlich in 2,85 Tagen. Fegge erreichte unter 355 Fällen in 50 pCt. Genesung innerhalb 5 Tagen. Unter 100 Fällen Diesterwegs verliessen 53 innerhalb 14 Tagen das Krankenhaus, nur in einem Falle versagte das Mittel. Da diese glänzenden Resultate sich auch des weiteren im grossen ganzen bestätigten, mussten bald die Zweifler verstummen. welche die rasche Heilung in den ersten bekannt gewordenen Beobachtungen einem zufälligen günstigen Verlauf einzelner Fälle zuschrieben. Aber bald erhoben sich andere schwerwiegende Bedenken gegen die enthusiastisch begrüsste neue Therapie. Man sah nämlich, dass die Salizylsäure durchaus kein für ben Organismus indifferentes Mittel war. Für die Heilung der einen Krankheit tauschte man ev. Schädigungen der verschiedensten Organe und gelegentlich lebenbedrohende Erscheinungen ein. Die profusen Schweisse, die Uebelkeit, das Ohrensausen und Schwindelgefühl, welche auf der Höhe der Wirkung stets eintraten, konnte man wohl in Kauf nehmen. Bedenklich waren dagegen die Dyspnoe und die Delirien, schwere Nierenschädigung und allerdings sehr seltene Darmblutungen. Es war auch nicht sicher, ob Störungen der Verdauung und des Allgemeinbefindens, wie sie häufig die Rekonvaleszenz störten, nicht mehr als Reste der Salizylwirkung denn als Folgeerscheinung der Krankheit selbst anzusehen wären.

Diese Tatsachen zwangen denn zu einer Abänderung der Methode. Man verminderte die Einzelgabe und die im ganzen verabreichte Menge, und später trat an Stelle der reinen Salizylsäure auf Vorschlag von Senator fast durchweg das viel leichter zu vertragende salizylsaure Natron. Mit dieser Abschwächung des medikamentösen Eingriffs verlor natürlich auch der Effekt einen Teil des Frappanten. Und nun wurden auch wieder die Zweifel lauter, ob der erzielte Erfolg wirklich ein wesentlicher wäre. So stellte Badt im Jahre 1883 in einer Statistik aus dem Städtischen Krankenhause Moabit zu Berlin über Beobachtungen aus mehreren Jahren fest, dass auch indifferent, mit Jodkalium, behandelte Fälle nicht selten einen ebenso kurzen Verlauf zeigten wie unter Salizyl günstig ablaufende, und dass im ganzen der Unterschied kein sehr erheblicher wäre.

Trotz alledem muss als sicher gelten, dass seit Einführung der Salizyltherapie die schweren Verlaufsformen des Gelenkrheumatismus mit Hyperpyrexie, mit tiefem Darniederliegen des Allgemeinbefindens, die häufig zurückbleibenden Gelenkversteifungen und die Todesfälle an Komplikationen bei durch eine langwierige Gelenkerkrankung geschwächten Individuen verschwunden oder äusserst selten geworden sind. Auch alle Schädigungen schienen durch die üblich gewordene Dosierung und durch neue Präparate vermieden, besonders seit in den letzten Jahren im Aspirin ein leichtes, den Magen nicht belästigendes und doch gut wirksames Mittel gegeben war.

Wenn so die Salizylbehandlung mit Recht die weiteste Verbreitung

fand und auch jetzt fast allgemein angewandt wird, so bleiben doch auch heutzutage noch wesentliche Bedenken gegen sie bestehen. Es ist weniger ein einzelner Punkt, der unbedingt gegen sie ins Gewicht fiele, als vielmehr die Summe verschiedener Mängel, welche bei genauem Zusehen eine volle Befriedigung durch diese Therapie nicht aufkommen lassen und den Wunsch rege machen, dass in ihr nicht das A und O der Rheumatismustherapie gesehen werden müsse. Dem schnellen Verschwinden der Gelenkerscheinungen unter Salizylgaben folgt häufig gleich schnell das Auftreten eines Rezidivs. Um dem vorzubeugen, wurde schon anfangs von Stricker und später von vielen Seiten empfohlen, nach dem Aufhören aller Erscheinungen noch mit kleinen Dosen fortzufahren. Aber durchaus sicher ist auch dieses Verfahren nicht, und es wird von anderen sodar dringend widerraten, weil Rückfälle trotzdem auftreten und dann weniger gut auf das Medikament reagieren. Ueberhaupt lässt von einer Erkrankung zur anderen die Reaktionsfähigkeit des Organismus auf Salizyl in einem Falle früher, in einem anderen später nach, bis sie zuweilen ganz versagt. Nicht gar zu selten sind auch Fälle, in denen von vornherein Salizylsäure, ihre Verbindungen, Antipyrin und Phenazetin ohne Erfolg gegeben werden, und für diese Kranken, die leider oft trotz oder vielmehr wegen der Unwirksamkeit der ersten Dosen allmählich grosse Mengen erhalten, bedeutet diese Behandlung keine Hilfe, wohl aber eine schwere Beeinträchtigung, die besonders Appetit und Allgemeinbefinden sehr herabzusetzen imstande ist. Vielleicht kommt es dabei auch, ähnlich wie bei den grossen Salizyldosen früherer Zeiten, zu einer ernstlichen Schädigung von Magen, Nieren usw. Aber auch bei den in der Regel zur Anwendung kommenden Dosen ist eine leichte Schädigung derselben Organe, die früher erheblich und offenbar in Mitleidenschaft traten, nicht absolut ausgeschlossen. Für die Nieren ist dies vor einigen Jahren durch Lüthje nachgewiesen worden, indem er fand, dass nach den gebräuchlichen Dosen von Natrium salicylicum und Aspirin regelmässig geringe Mengen Eiweiss oder wenigstens Zylinder im Urin auftreten. Allerdings darf angenommen werden, dass diese leichten Entzündungszustände ohne dauernden Schaden wieder vorübergehen.

Erheblich wird aber der Glanz der Salizyltherapie dadurch verdunkelt, dass sie die bedeutsamste und gefährlichste Begleiterscheinung der Erkrankung, die Herzkomplikationen, weder zu verhüten noch günstig zu beeinflussen vermag. Man hätte erwarten sollen, dass durch die Abkürzung des Krankheitsverlaufes die Chancen für den Eintritt der Komplikationen vermindert werden, aber die Statistik lässt von einer Abnahme derselben oder der zurückbleibenden Klappenfehler unter der Salizyltherapie nichts erkennen, im Gegenteil scheinen sie sich eher vermehrt zu haben. Es ist in seinen Gründen schwer einzusehen, aber von verschiedenen Seiten angenommen und durch statistisches Material wahrscheinlich gemacht worden, dass gerade diese Therapie für das Auf-



treten und den Verlauf der Komplikationen ungünstigere Bedingungen setzt als eine indifferente Behandlung. Leider lassen sich diesbezügliche Feststellungen verschiedener Beobachter aus mehreren Gründen nicht vergleichen und die Angaben über die Häufigkeit der Herzkomplikationen gehen sehr weit auseinander. (Leube gibt sie auf 50 pCt., Bamberger aus der Senatorschen Klinik auf 20 pCt., Schaper auf 21,6 pCt. an.) Aber die meisten, welche den Uebergang zur Salizyltherapie mit erlebt haben, stehen unter dem Eindruck, dass die Herzkomplikationen häufiger geworden sind, so Pribram, welcher versichert, dass er seine Feststellungen heute in genau derselben Weise mache, wie früher. Riess fand bei 148 Salizylfällen 17,6 pCt. Herzkomplikationen, bei 176 indifferent behandelten nur 16,4 pCt.

Ob nach allen diesen Tatsachen die Annahme einer „spezifischen" Wirkung der Salizylsäure aufrecht erhalten werden kann, erscheint sehr zweifelhaft. Vielmehr liegt es nahe, seine oft ausserordentlich günstige Wirkung wie die anderer Arzneimittel so zu erklären, dass sie den Organismus in seinen Abwehrbestrebungen unterstützt, und zwar müsste bei der fast ausschliesslichen Beeinflussung der Gelenkaffektion der Angriffspunkt der Unterstützung wo nicht allein, so doch in erster Linie in den Gelenken liegen. Tatsächlich zeigen experimentelle Untersuchungen von Jacoby „Ueber die Verteilung der Salizylsäure bei normalen und infizierten Tieren", dass die Salizylsäure sich einerseits in den Gelenken, andererseits im Blute anhäuft. Wenn nun die Salizylwirkung sich klinisch an den Gelenken offenbart, so liegt der Schluss nahe, dass sie durch den Blutstrom vermittelt wird und es drängt sich die Frage auf, ob nicht bei dieser Wirkung die Hyperämie vielleicht ebenso wichtig ist wie die Salizylsäure. Auf der anderen Seite ist durch therapeutische Versuche festgestellt, dass hyperämisierende Methoden beim akuten Gelenkrheumatismus sehr günstige Wirkung haben. So hat neuerdings Hauffe aus dem Schweningerschen Krankenhause über recht gute Erfolge durch Anwendung lokaler und allgemeiner heisser Bäder und von Terpentin-Guttaperchaverbänden berichtet. Diese beiden Tatsachen zusammengehalten legen es sehr nahe, den Kern der Salizylwirkung nicht in bakterienfeindlichen, der antiseptischen Fähigkeit analogen Eigenschaften, sondern in einer hyperämisierenden Einwirkung auf die Gelenke zu suchen.

Auf Grund dieser Ueberlegungen erschien der Versuch einer Anwendung der Stauungshyperämie beim akuten Gelenkrheumatismus, wie sie Bier selbst schon vorgeschlagen hatte, durchaus gerechtfertigt, zumal sie ihre Wirksamkeit gerade zu allererst bei Gelenkaffektionen, wenn auch anderer Art, bewiesen hatte. Gewiss handelt es sich hier um ganz andersartige Verhältnisse als etwa bei der tuberkulösen oder gonorrhoischen Gelenkentzündung. Sind es dort nur ein oder wenige Gelenke, in denen der Krankheitsprozess sich dauernd festgesetzt hat und aus denen er



durch andere nicht chirurgische Behandlungsarten kaum zu vertreiben ist, so werden hier zahlreiche Gelenke in oft raschem Wechsel von der Erkrankung befallen, die oft sprunghaft da schwindet, dort sich verschlimmert und früher oder später auch spontan zur Heilung kommt. — Wenn diese Umstände schon der Therapie selbst manche Verlegenheiten bereiten, so waren wir uns von vornherein darüber klar, dass noch viel grössere Schwierigkeiten sich der Beurteilung der therapeutischen Erfolge entgegenstellen würden. Für die einzelnen Fälle konnte überhaupt nur in Frage kommen, eine etwaige momentan sichtbar werdende Beeinflussung der Symptome mit Wahrscheinlichkeit zu verwerten. Irgendwelche Aufschlüsse über eine Einwirkung auf den ganzen Krankheitsverlauf können natürlich nur von der Zusammenstellung grosser Beobachtungsreihen erwartet werden. Ja, ein sicheres Urteil ist bei einer so wechselvollen und ungleichmässig verlaufenden Krankheit nur auf Grund der Beobachtung vieler hundert Fälle und dem Vergleich mit einer gleichen Zahl anders behandelter Fälle möglich.

Im Folgenden berichte ich vorläufig über 100 Fälle von Gelenkrheumatismus, welche vom 1. April 1906 bis 1. Juni 1907 auf der II. mediz. Abteilung unseres Krankenhauses zur Behandlung kamen. Herr Prof. G. Klemperer hat in der „Therapie der Gegenwart" bereits einen zusammenfassenden Bericht über die Behandlungsresultate gegeben.

Um für einen Vergleich gegenüber der Salizylbehandlung ein möglichst exaktes Vergleichsobjekt zu besitzen, habe ich die Rheumatismusfälle der Abteilung aus dem unserer Periode vorhergehenden Jahre — es sind gerade 75 — in genau der gleichen Weise wie jene gesichtet. Für einen Vergleich mit den Resultaten indifferenter Behandlung stehen uns in der Hauptsache nur die Erfahrungen früherer Zeiten zu Gebote. Wie ich an anderer Stelle noch hervorheben möchte, ist dieser Vergleich sicherlich nicht ganz einwandfrei.

Die Stauungsbinden wurden in der Regel 2 mal täglich für 2—3 Stunden angelegt. Die Methode der Anlegung folgte in der Hauptsache den von Bier angegebenen Grundsätzen. (Vgl. auch Grünbaum, Lit. No. 12.)

Ueber einem dünnen Mullstreifen wurden die ersten beiden Touren der weichen, 4—7 cm breiten Gummibinde locker nebeneinander umgelegt, dann die dritte und vierte Tour über die Mitte der beiden ersten geführt und so fest angezogen, dass der Finger ohne grosse Anstrengung noch zwischen sie und die Haut eindringen kann; die übrige Binde wurde dann wieder locker umgelegt. Diese Art und Weise vermeidet, dass die komprimierenden Touren trotz des untergelegten Mulls in die Haut einschneiden. Bei richtiger Anlegung sah man meist die Hautvenen nach kurzer Zeit leicht anschwellen, doch wurde im Laufe der ersten halben Stunde noch kontrolliert, ob das gestaute Glied rot und vor allen Dingen wärmer war als entsprechende nicht gestaute Teile, und nötigenfalls die Binde gelockert oder fester angezogen. Die Behandlung erfordert, wie man sieht, einige Geduld und Geschicklichkeit von Seiten des Arztes bezw. des Pflegepersonals, belästigt dagegen den Kranken in der Regel garnicht. Nur anfangs wurde öfter der Druck der Gummibinde lästig empfunden. Natürlich richtet sich das auch sehr nach der individuellen



Geschicklichkeit; so versicherte mir ein Kollege, dass er, wenigstens unter männlichen Patienten, keinem begegnet wäre, der nicht nach einigem Probieren die Stauung ohne Beschwerden vertragen hätte.

Längeres Liegenlassen der Binden, wie wir es anfangs mehrfach versuchten, hat sich uns nicht als nützlich erwiesen. Wenn dabei die Binde nur etwas zu fest angelegt ist, kommt es leicht zu starkem Oedem, welches das Abnehmen der Binde zuweilen lange überdauerte, von den Patienten infolge Steigerung der schon vorhandenen Spannung unangenehm empfunden wird und ein Aussetzen der Stauungstherapie bedingt. Wir haben später jedes erhebliche und besonders jedes das Liegen der Binde überdauernde Oedem vermieden. Wenn Patienten mit starken Schmerzen spät abends in unsere Behandlung kamen oder zufällig einmal die Stauung zu spät angelegt wurde, so blieben die nicht zu fest umgelegten Binden häufig über Nacht liegen, ohne den Schlaf zu stören. In einigen Fällen schliefen sogar solche Kranke, die nachts vorher kein Auge hatten zutun können, gut, ohne Narkotikum. Sehr selten war es, dass Patienten, meist weibliche, auf die Dauer die Stauung trotz vorsichtiger Applikation für unerträglich erklärten.

Abgesehen von diesen ganz vereinzelten Fällen, die eine Stauungsbehandlung ausschlossen, fand noch eine Auslese aus anderen Gründen statt. Patienten, die sehr lebhaft klagten oder offenbar unter starken Schmerzen zu leiden hatten, welche nach ein- oder zweimaliger Anwendung der Stauung nicht erheblich nachliessen, erhielten am 1. oder 2. Behandlungstage Aspirin. Es waren dies oft unter schweren Symptomen sehr akut Erkrankte, aber manchmal auch nur besonders empfindliche Personen, die objektiv nicht das Bild einer sehr schweren Erkrankung boten. So erinnere ich mich gut eines sehr unverständigen jungen Mannes (s. Tab. I No. 87), der mit mässiger Schwellung und nicht sehr starker Druckempfindlichkeit dreier Gelenke nicht über 38,8^{0} fieberte, aber durch sein beständiges Wimmern mich veranlasste, ihm sofort Aspirin zu geben. — Wurden immerhin auf diese Weise gerade einige schwerere Fälle der Stauungsbehandlung entzogen, so gilt das Gleiche für das folgende Moment. Für die Wirbelsäule und das Hüftgelenk ist die Stauung nicht anwendbar, am Schultergelenk ist sie unbequem anzulegen, drückt zuweilen und erzielt vielleicht, je nach dem individuellen Verlauf der tiefen Venen, nicht immer eine hinreichende Stauung des Gelenks. Wir griffen daher auch zur Salizyltherapie, wenn Wirbelsäule oder Hüftgelenke, meist auch, wenn die Schultergelenke in erheblichem Masse befallen waren. Sehr oft trat übrigens dieser Fall nicht ein, da bekanntermassen die genannten Gelenke weit seltener ergriffen werden, als die distalen Extremitätengelenke; aber dann waren es vielfach nicht leichte Erkrankungen mit Beteiligung zahlreicher Gelenke. — In einzelnen Fällen waren andere Gründe für die Aufgabe der Stauungsbehandlung massgebend. So wird man bei starken Varicen die schon bestehende venöse Stauung nicht gern durch eine oberhalb angelegte Binde vermehren. In solchen Fällen schien auch eine günstige Wirkung auszubleiben.

Bestehende Herzkomplikationen und (nicht rheumatische) Nephritis galten dagegen in der Regel als Kontraindikation der Salizylbehandlung. Und wenn nach den obigen Gesichtspunkten für manchen schweren Fall auf die Stauungsbehandlung verzichtet wurde, fielen ihr hier eine Reihe der ernsteren Krankheitsfälle zu.

Wie im Anfang starke Beteiligung der für die Stauung unzugänglichen Gelenke von derselben Abstand nehmen liess, so bedingten auch im weiteren Verlaufe eintretende erhebliche Schmerzhaftigkeit der Hüftgelenke usw. den Uebergang zur Salizyltherapie. Das Gleiche war der Fall, wenn die Schmerzen nach anfänglichem Nachlass nicht ganz weichen wollten. In verschiedenen Fällen nötigte, nachdem alle Symptome unter Stauung bereits verschwunden waren, erst ein Rückfall aus diesem oder jenem Grunde zur Anwendung von Salizylpräparaten.



Nach diesen Indikationen erschienen unter 100 Fällen von vornherein 81 für Stauungsbehandlung geeignet, in 49 Fällen wurde sie bis zu Ende durchgeführt. 16 Mal waren wir nach längerem Versuch zum Verzicht auf die alleinige Durchführung genötigt, 16 Mal gingen wir schon nach 2—5tägigem Stauungsversuch zur Salizylbehandlung über.

Bei der einzelnen Anwendung der Stauung war fast ausnahmslos unverkennbar ein Einfluss auf die Schmerzen. Beim ersten Male überwog bei manchem wohl das unangenehme Gefühl des Bindendrucks, die meisten erklärten dagegen schon nach dem ersten Male, fast alle bei den späteren Malen, dass die Schmerzen während des Liegens der Binde und noch eine Weile darnach erheblich geringer wären. Dass einige Male das Liegenbleiben der Binden über Nacht sich anscheinend als Schlafmittel bewährt hat, habe ich schon erwähnt. Suggestive Einflüsse sind natürlich bei der Anwendung des neuen Verfahrens nicht ganz auszuschliessen. Aber wer die Schmerzhaftigkeit bei akuten Fällen kennt und den Effekt der Binden bei solchen beobachtet, wird zugeben, dass mehr als Suggestion vorliege. — Sehr wesentlich scheint mir aber neben dem Nachlass der spontanen Schmerzen die fast regelmässig zu beobachtende Zunahme der Beweglichkeit. Und wenn ein schwerkranker Rheumatiker wenigstens für die 2 Stunden des Liegens der Binden in die Möglichkeit versetzt wird, seine Gelenke ohne erhebliche Schmerzen zu bewegen, so bedeutet das für sich schon eine enorme Erleichterung. Wie viele Kranke geben an, dass sie beim Stillliegen gar nicht zu klagen hätten, es aber als unerträglich empfänden, den ganzen Tag über, die kleinste Bewegung wegen der sofort eintretenden heftigen Gelenkschmerzen vermeiden zu müssen! Intelligente Patienten machen selbst auf diesen Vorzug der Binden aufmerksam, der sie von vornherein zweimal des Tags von ihrer Unbeweglichkeit befreit.

Wer auf das subjektive Urteil der Kranken Wert legt, wird feststellen können, dass sie oft selbst um Wiederanlegung der Binden bitten. Eines Nachts traf ich auf meiner Station einen Rekonvaleszenten bei dem Versuch, sich selbst eine Gummibinde am Arm anzulegen. Er hatte plötzlich wieder heftige Schmerzen im Handgelenk bekommen, die ihn nicht schlafen liessen, und wollte die ihm bekannte schmerzlindernde Wirkung der Stauung möglichst bald geniessen. Mit der von mir angelegten Binde schlief er dann ein.

Ein anderer Patient schrieb mir: „Das mir vom Arzte nachträglich noch verordnete Aspirin habe ich nicht genommen, so dass meine Heilung einzig und allein den Binden zuzuschreiben ist."

Eine Verminderung der Gelenkschwellung war natürlich während des Liegens der Stauungsbinden nicht zu erwarten. Im Gegenteil nahm sie zuweilen etwas zu, wenn auch bei der mit der Zeit üblich gewordenen Dosierung nicht in der Form manifesten Oedems. Der leichten Schwellung liegt wahrscheinlich eine gleichmässige, in anderen Fällen überhaupt nicht merklich werdende Durchtränkung der Gewebe zugrunde, die im Gegensatz zu dem spannungvermehrenden Oedem auf die

9*



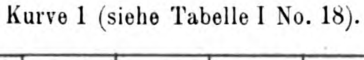
Spannung lindernd einwirkt und dadurch z. T. die geringere Schmerzhaftigkeit und die freiere Beweglichkeit erklärt. Zum anderen Teile muss freilich wohl die Schmerzlinderung auf antibakterielle bezw. antitoxische Wirkung der Hyperämie und durch diese angeregte Heilungsvorgänge zurückgeführt werden. — Nach Entfernung der Binden verschwand die Schwellung, soweit sie überhaupt merklich war, meist in kurzer Zeit. Eine Abnahme der vordem vorhandenen Gelenkschwellung war dagegen nach der einzelnen Stauungsappikation nie deutlich.

Ueber das Verhalten der Temperatur bei der einzelnen Stauungsanwendung haben wir genaue Feststellungen nicht in grösserem Umfange gemacht. An den kranken Gelenken konnte sie während richtig liegender Stauung natürlich nur ansteigen. Die allgemeine Körpertemperatur schien einige Male kurz nach Abnahme der Binden etwas zu steigen. Doch hat sich diese Beobachtung nicht durchweg bestätigt, und blieb jedenfalls eine sichtliche Beeinflussung der Temperaturkurve durch die einzelne Stauungsapplikation aus.

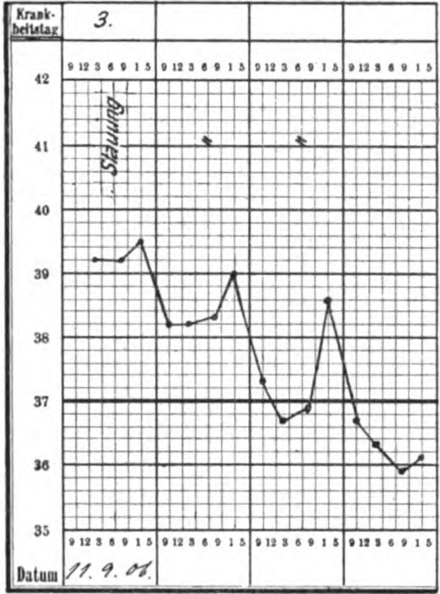
Während die momentane Wirkung einer therapeutischen Massnahme in der Regel klar auf der Hand liegt, ist es natürlich viel schwerer, über den Einfluss der Behandlungsmethode auf den ganzen Verlauf der Erkrankung ein Urteil zu gewinnen. Wie aber bezüglich der Schmerzen die Wirkung der einzelnen Stauungsanwendung in die Augen fiel, so erscheint auch eine dauernde günstige Beeinflussung derselben nicht mehr fraglich. Die Intervalle, für welche durch die zweistündige Stauung die heftigen Schmerzen beseitigt waren, wurden im Verlaufe der Behandlung immer grösser, bis nach einem oder mehreren Tagen die Schmerzen überhaupt nicht mehr zu lebhaften Klagen Anlass gaben und noch etwas später ganz verschwanden. Der Verlauf eines Gelenkrheumatismus unter Stauungstherapie charakterisierte sich in der Regel gerade dadurch, dass als erstes der Schmerz nachliess und verschwand, während Gelenkschwellungen und Fieber langsamer zurückgingen. In einigen Fällen ist dies aus der Uebersichtstabelle ersichtlich, in zahlreichen anderen nur dadurch verdeckt, dass ich als schmerzfreien Tag stets erst den angegeben habe, an welchem auch keine geringfügigen Schmerzen mehr vorhanden waren. Gerade die vorzugsweise Bekämpfung des Schmerzes, der nun einmal das lästigste und daher zunächst wichtigste Symptom der Krankheit ist, bildet einen grossen Vorzug der Stauungsbehandlung. — In einzelnen schwereren Fällen mussten wir, in den ersten Tagen wenigstens, zur Erzielung von Nachtschlaf kleine Morphiumdosen zu Hülfe nehmen.

Dem Nachlass der Schmerzen folgte der Rückgang der Schwellungen, Chronische Schwellungen blieben nur in vereinzelten Fällen zurück, die überhaupt jeder Therapie Widerstand leisteten. Steifigkeiten konnten bei den überhaupt auf die Stauung reagierenden Fällen nicht bestehen bleiben, da von vornherein die Möglichkeit einer Bewegung der erkrankten Gelenke gegeben war.

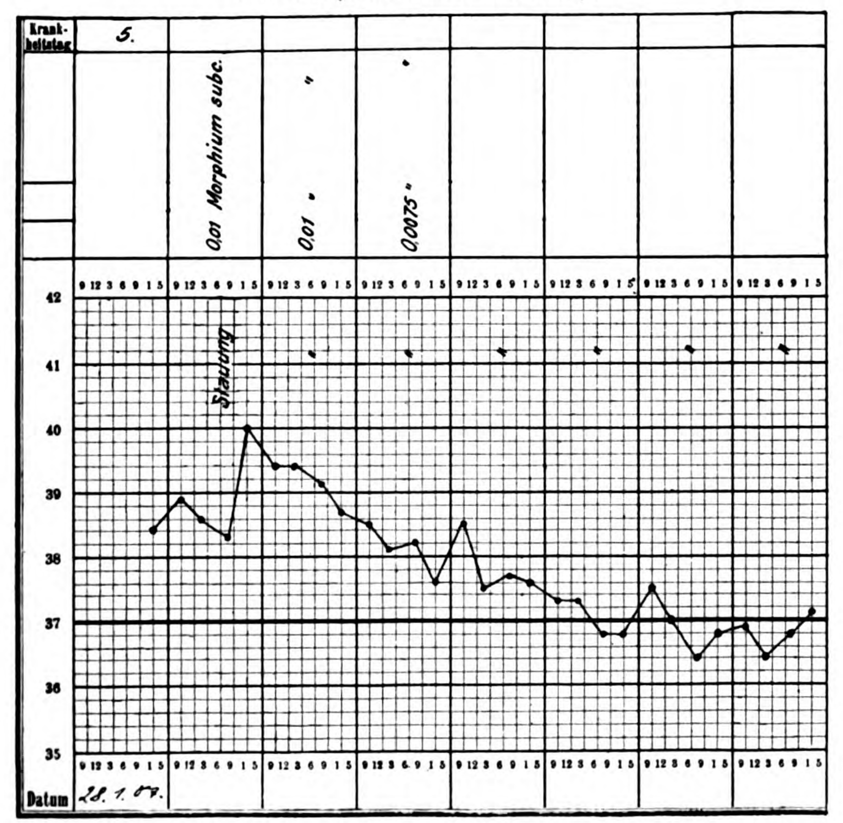




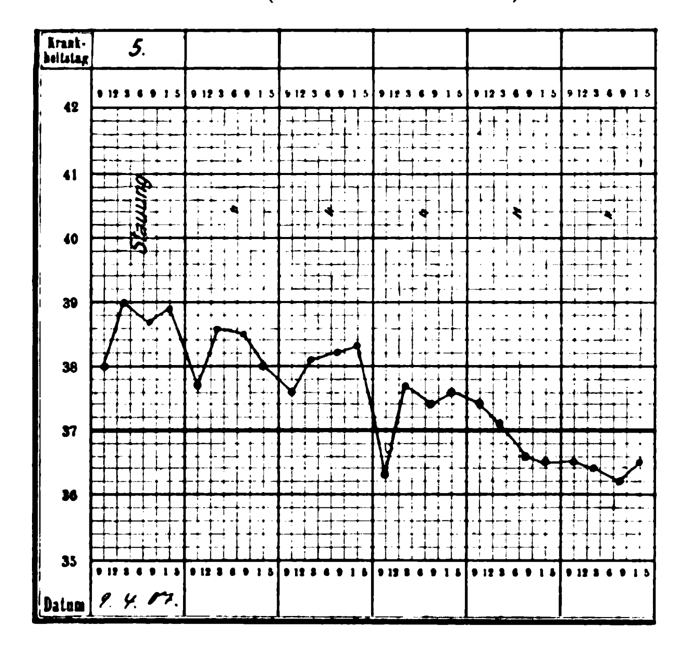
Kurve 1 (siehe Tabelle I No. 18).



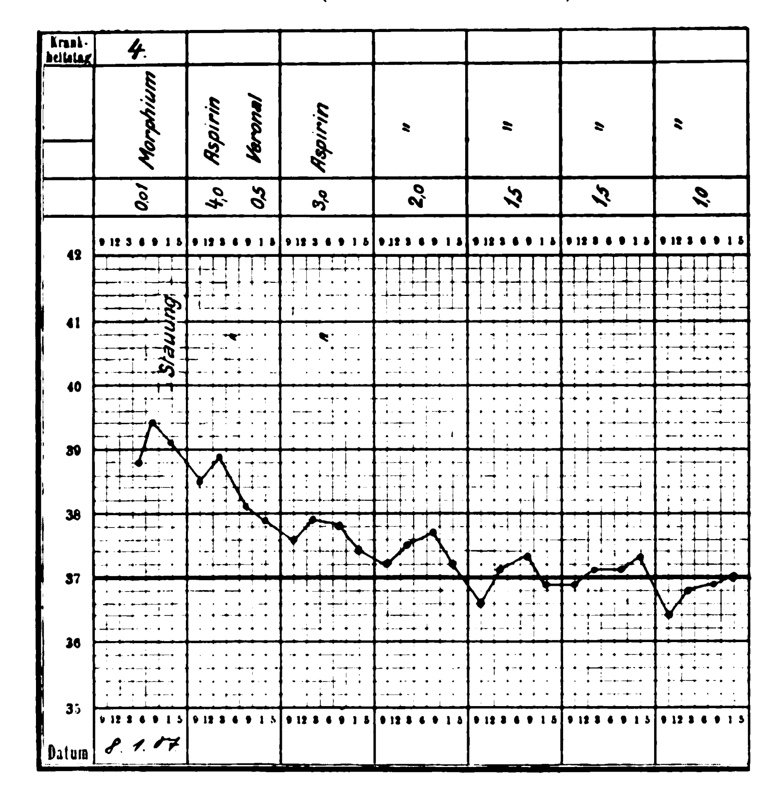
Kurve 2 (siehe Tabelle I No. 33).



Kurve 3 (siehe Tabelle I No. 44).



Kurve 4 (siehe Tabelle I No. 88).



Kurve 6 (siehe Tabelle II No. 24).

Kurve 5 (siehe Tabelle II No. 13).

Die Körpertemperatur sank in einigen Fällen bald nach der Einleitung der Stauungstherapie, in anderen später, und zwar fast immer allmählich, zur Norm ab. Starke Schweissausbrüche wie bei der Entfieberung durch Salizyl fehlten dabei. Nicht sehr häufig zog sich das Fieber hin, ohne dass Komplikationen dafür verantwortlich zu machen waren.

Wenn die Entfieberung auch in der Regel eine allmähliche und langsamere war als bei der Salizyltherapie, so unterschieden sich doch in günstig verlaufenden Fällen kaum die Temperaturkurven von denen gut verlaufender Fälle bei den von uns sonst angewandten mässigen Aspirindosen oder auch bei energischen Salizylgaben (s. Kurven 1—6). Einen raschen Temperaturabfall wie nach grossen Salizylgaben haben wir nur selten gesehen und müssen dann wohl sicher annehmen, dass der betr.

Tabelle I.

	Name	aufgenommen am	früher bereits krank an Gelenkrheumatismus	vor der Aufnahme krank ? Tage	bis dahin behandelt mit	Im Krankenhaus behandelt mit	Höchste Temperatur an den drei ersten Behandlungstagen	Entfiebert am ? Tage	Gelenke frei von Schmerzen am ? Tage
						I. Stauungsbehandlung			
1	Paul H.	24. 4. 06	—	14	Salizyl	Stauung, Terpentinverb.	39,9	7	7
2	Richard G.	26. 4. 06	—	4	—	Stauung	39,2	19	19
3	Herm. F.	1. 5. 06	—	3	Salizyl	Stauung	39,3	28	17
4	Wilh. S.	1. 5. 06	1 mal	3	?	Stauung	38,4	6	6
5	Otto M.	3. 5. 06	—	3	?	Stauung, Alkoholverbände	39,0	21	5
6	Klara S.	4. 5. 06	—	14	?	Stauung	37,9	3	7
7	August A.	5. 5. 06	—	6	—	Stauung	37,6	6	8
8	Georg K.	15. 5. 06	—	7	?	Stauung	39,3	11	9
9	Otto J.	15. 5. 06	—	3	1,5 g. Aspirin	Stauung	38,5	3	5
10	Franz G.	15. 5. 06	1 mal	Relaps seit 8 T.	?	Stauung	37,2	0	6
11	Franz N.	5. 6. 06	1 mal	7	—	Stauung, Alkoholverbände	37,8	5	7
12	Johann L.	5. 6. 06	—	7	Salizyl	Stauung	38,1	32	11
13	Franz D.	26. 6. 06	1 mal	Relaps seit heute	?	Stauung, Alkoholverbände	37,4	0	7
14	Herm. H.	26. 6. 06	—	14	?	Stauung	38,7	7	9
15	Franz B.	9. 7. 06	1 mal	1	—	Stauung, Terpentinverb.	39,5	7	6
16	Max F.	4. 8. 06	1 mal	Relaps seit 4 T.	Salizyl	Stauung	38,1	8	9

Fall durch spontane Heilungstendenz unseren therapeutischen Bestrebungen in erheblichem Masse entgegengekommen sei (Kurve 1).

Ich gebe einige Kurven von akuten mit hohem Fieber und starken Schmerzen in unsere Behandlung gekommenen Fällen wieder, die mit Stauung (1—3), mässigen Aspirindosen (4) oder mit erheblichen Salizylgaben (5 und 6) behandelt wurden. Ich habe von allen die am günstigsten verlaufenen Fälle ausgesucht und möchte namentlich betonen, dass ich die Kurven der Stauungsfälle nicht als allgemeinen Typus des Verlaufs hinstelle. Wie oft der Fieberverlauf ein mehr oder weniger längerer war, geht aus der Uebersichtstabelle hervor. (Auf den Kurven ist ausser der Temperatur auch die Therapie genau eingetragen, sodass daraus die Höhe der Salizylgaben und die notwendig gewordenen Narkotika zu ersehen sind.)

Allgemeinbefinden und Appetit unserer Kranken hoben sich häufig noch bei bestehendem Fieber, wenn nur die heftigen Schmerzen beseitigt waren. Jedenfalls wurden sie gut, sobald auch das Fieber wich.

Tabelle I.

Gelenke frei von Schwellung	Gelenkerkrank. abgelaufen	Steht auf	Entlassen	Befinden bei der Entlassung	Komplikationen usw.	Relapse (im Krankenhaus)	Rezidive (nach der Entlassung)	Bemerkungen
d. Krankenhausbehdlg.								
durchgeführt.								
7	7	19	26	frei v. Gelenkbeschwerden	Endoc. mitr., Pericarditis	Leichter R. 21. b. 22. Tag	0	
28	19	—	31	"	—	—	0	
—	17	50	93	"	**Endoc. mitr., Pericarditis**	—	0	Herzkompl. ohne Rest geheilt.
—	6	15	68	"	(Mitral-Ins.)	Leichter R. (ohne Fieber) 26. bis 33. Tag, 3 Tage m. Aspirin (12 g) behandelt	0	
5	5	16	59	"	Endoc. mitr., **Pericarditis**	—	0	
7	7	24	28	"	Endoc. mitr.	—	0	Herzaff. ohne Rest geheilt.
8	8	11	33	"	—	—	0	
9	9	—	47	"	Endoc. mitr.,	Leichter R. 14. b, 15. Tag	0	Herzaff. ohne Rest geheilt.
5	5	10	15	"	—	—	0	
6	6	19	46	"	(Mitral-Ins.)	—	0	
7	7	11	19	"	—	—	1	
11	11	45	72	"	Peri-, Endoc., Pleuritis	—	0	
—	7	10	16	"	—	—	0	
							0	
11	11	16	37	"	(Mitral-Ins.)	—	1	
—	7	—	20	"	—	—	0	
—	9	19	48	"	—	Leichter R. 32. b. 38. Tag, erst m. Stauung, dann m. Na. salicyl. beh.	0	

	Name	aufgenommen am	früher bereits krank an Gelenkrheumatismus	vor der Aufnahme krank ? Tage	bis dahin behandelt mit	Im Krankenhaus behandelt mit	Höhe der Temperatur an den drei ersten Behandlungstagen	Entfiebert am ? Tage	Gelenke frei von Schmerz am ? Tage
17	Emil D.	25. 8. 06	—	24	?	Stauung, Alkoholverbände	38,8	26	27
18	Hermine S.	11. 9. 06	2 mal	2	—	Stauung	39,5	4	4
19	Herm. H.	20. 10. 06	1 mal	3	—	Stauung	37,6	3	6
20	Hedwig W.	7. 11. 06	—	1	—	Stauung	39,3	14	8
21	Walter H.	20. 11. 06	1 mal	7	—	Stauung, Alkoholverbände	39,0	26	11
22	Anton Sch.	30. 7. 06	1 mal	Relaps seit 1 T.	—	Stauung, am 1. Tag 1 g. Aspir.	38,1	3	9
23	Paula S.	23. 11. 06	—	2	Aspirin	Stauung	38,1	10	13
24	Selma K.	23. 11. 06	—	21	?	Stauung	38,6	14	10
25	Mary R.	28. 11. 06	1 mal	10	?	Stauung	39,3	45	5
26	Oskar K.	29. 11. 06	—	28	Salizyl	Stauung, Alkoholverbände	37,7	2	8
27	Auguste R.	6. 12. 06	—	17	—	Stauung, Phönix	37,5	14	18
28	Karl D.	8. 12. 06	2 mal	2	—	Stauung, Alkoholumschläge	40,0	16	15
29	Alfred S.	29. 12. 06	—	2	—	Stauung, Alkoholverbände	39,0	7	7
30	Albert R.	7. 1. 07	—	4	—	Stauung	39,1	7	4
31	Gustav G.	26. 1. 07	—	3	—	Stauung	37,6	5	6
32	Albert G.	31. 1. 07	—	3	—	Stauung	39,5	28	13
33	Wilh. B.	28. 1. 07	1 mal	4	—	Stauung	40,0	10	10
34	Willi B.	4. 2. 07	—	2	—	Stauung	37,8	4	7
35	Walter L.	9. 2. 07	6 mal	18	Viel Aspir. u. Salizyl ohneErfolg	Stauung, 9.—10. Tag 4 g. Aspir. ohne Wirk.	40,2	18	18
36	Franz N.	4. 2. 07	2 mal	4	—	Stauung	38,1	7	8
37	Rudolf W.	14. 2. 07	1 mal	14	Aspirin	Stauung, zeitw. Terpentinverb.	39,7	9	14
38	Josef S.	19. 3. 07	—	2	—	Stauung	38,0	7	6
39	Wilh. S.	26. 3. 07	1 mal	14	?	Stauung	37,7	4	4
40	Albert B.	28. 3. 07	1 mal	3	?	Stauung	38,9	14	15
41	Johann M.	31. 3. 07	1 mal	5	—	Stauung	38,0	22	9
42	Adalb. D.	2. 4. 07	1 mal	14	—	Stauung	40,0	12	13
43	Ernst A.	2. 4. 07	—	1	—	Stauung, Alkoholverbände	39,6	23	30

Gelenke frei von Schwellung	**Gelenkerkrank. abgelaufen**	Steht auf	Entlassen	Befinden bei der Entlassung	Komplikationen usw.	Relapse (im Krankenhaus)	Rezidive (nach der Entlassung)	Bemerkungen
d.Krankenhausbehdlg,								
—	**27**	33	57	frei v. Gelenk-beschwerden	—	—	0	
4	**4**	11	17	„	(Mitral-Fehler)	—	0	
8	**8**	13	19	„	—	—	0	
—	**8**	17	28	„	Endoc. mitr. (Mitral-Ins.)	—	1	
11	**11**	49	61	„	Endo-, **Pericard., Pleuritis**	2 leichte R. (ohne Fieber) 19.—23. u. 25.—34. Tag	0	
9	**9**	—	16	„	—	—	0	
15	**15**	20	23	„	—	—		
—	**10**	41	83	„	Endoc. aort.	—	2	Herzaff. ohne Rest geheilt
—	**5**	65	104	„	Endo-, **Pericard., Pleuritis dupl.**	—		
—	**8**	—	43	„	—	Nach dem 8. Tage noch zeitweise zieh. Schmerzen, Aspir. ohne Wirk.	0	
16	**18**	20	28	„	—	—		
15	**15**	34	46	„	**Pleuritis**	Leichter R. (ohne Fieber) 23. bis 26. Tag	0	
7	**7**	9	15	„	—	—	0	
—	**7**	18	44	„	—	Hin und wieder leichte Schmerz.	0	
6	**6**	8	14	„	—	—		
13	**13**	55	113	„	**Peri-, Endocard., Pleuritis**	Nach d. 13. Tag noch geringe Schmerzen, die durch 4 g Aspir. (19.—20. Tag) beseitigt werden		
8	**10**	29	48	„	(Mitral-Ins.)	—		
—	**7**	10	13	„	—	—		
8	**18**	24	24	„	(Aort.-Ins.) Endocard. aort. et mitr.	—		
8	**8**	10	16	„	—	—	0	
14	**14**	22	43	„	(Mitral-Ins.)	—		
6	**7**	8	45	„	—	Leicht. R. (m. ger. Temp.) 24.-32. T.		
10	**4**	12	68	„	**Myocarditis**	1 Relaps m. Fieb. 24.—34. Tag, be-hand. m. Stauung und Aspirin		Herzaff. ohne Rest geheilt
15	**15**	25	37	„	(Mitral-Ins.)	—		
—	**9**	—	36	„	Endoc. mitr.	Geringe ziehende Schmerzen		
13	**13**	21	36		—	—		
30	**30**	35	43		(Mitral-Ins.)	Geringe ziehende Schmerzen 30. b. 35. Tag		

	Name	aufgenommen am	früher bereits krank an Gelenkrheumatismus	vor der Aufnahme krank ? Tage	bis dahin behandelt mit	Im Krankenhaus behandelt mit	Höhe der Temperatur an den drei ersten Behandlungstagen	Entfiebert am ? Tage	Gelenke frei von Schmerz am ? Tage
44	Kurt F.	9. 4. 07	—	4	—	Stauung	39,0	6	9
45	Anton B.	10. 4. 07	—	8	—	Stauung	37,9	4	9
46	Gustav G.	18. 5. 07	1 mal	25	—	Stauung	37,6	3	5
47	Auguste R.	28. 5. 07	6 mal	26	Aspirin	Stauung	38,6	11	11
48	Gustav H.	1. 6. 07	—	10	?	Stauung, am 6. Tage 4 g. Aspirin	37,9	11	13
49	August A.	18. 5. 07	—	3	—	Stauung	38,8	12	14
						II. Stauungsbehandlung versucht (6—17 Tage),			
50	Erich D.	21. 4. 06	4 mal	2	—	Stauung, v. 18. T. Aspir.	38,6	20	19
51	Emma D.	18. 5. 06	—	3	—	Stauung, v. 14. T. Aspir. Natr. salicyl.	38,7	10	42
52	Josef Z.	1. 11. 06	—	0	—	Stauung, v. 8. Tage Aspir.	40,0	10	13
53	Karl S.	2. 4. 07	2 mal	4	—	Stauung, v. 8. Tage Aspir.	38,7	32	54
54	Emil S.	11. 4. 07	3 mal	1	—	Stauung, v. 9. Tage Aspir.	37,8	10	12
55	Wilh. H.	20. 3. 07	oft	5	?	Stauung, vom 8. Tage Aspirin, Jod-Antipyrin	39,2	18	19
56	Paul K.	30. 4. 07	1 mal	5	—	Stauung, 8.—13. T. Aspir.	39,5	22	23
57	Karl H.	3. 5. 06	3 mal	Relaps seit 10 T.	Viel Aspir. ohne Erfolg	Stauung, 18.—20. u. 28.—30. Tag Aspirin, dann Heissluftkapsel	37,9	(7)	(8)
		(Relapse eingerechnet)						15	51
58	Karl S.	3. 11. 06	1 mal	7	—	Stauung, v. 10. Tag Aspirin, vom 13. Tag allg. u. lokale Bäder	38,2	22	22
59	Emil G.	7. 2. 07	2 mal	10	—	Stauung, v. 17. Tag Aspirin, dann heisse Bäder, Phönix, Massage, am 2. Tag 5 g. Natr. salicyl.	39,4	(22)	(22)
		(Relapse eingerechnet)						—	—
60	Umberto G.	28. 4. 06	—	3	—	v. 3. T. Stauung, v. 10. T. Aspirin	39,8	18	22
61	Richard S.	3. 5. 06	1 mal	3	—	Stauung, vom 8. Tage Aspirin, Salizylölverbände	39,3	33	40
						III. Stauungsbehandlung versucht, Uebergang zu			
62	Anna H.	6. 5. 06	1 mal	Relaps seit 3 T.	Aspirin u. Salizyl	Stauung, 9. Tag Terpentinverb. dann trockene u. Salben-Verbände	38,0	16	15

Gelenke frei von Schwellung (d. Krankenhausbehdlg.)	Gelenkerkrank. abgelaufen (d. Krankenhausbehdlg.)	Steht auf (d. Krankenhausbehdlg.)	Entlassen (d. Krankenhausbehdlg.)	Befinden bei der Entlassung	Komplikationen usw.	Relapse (im Krankenhaus)	Rezidive (nach der Entlassung)	Bemerkungen
7	9	13	22	—	—	—		
6	9	8	25	Leichte Schmerzen in einem Fuss	—	Geringe Schmerz. im Fuss 13. bis 25. Tag		
4	5	14	22	frei v. Gelenkbeschwerden	(Mitral- und Aort.-Ins.)	—		
8	11	—	—	—	—	—		
13	13	—	—	—	—	—		Aspir. weg. Schmerzhaft. d. Kniee b. Unterschenkelvaric.
11	14	24	—	—	—	Geringe Schmerz. in den Armen		

Uebergang zur Salizylbehandlung.

Gelenke frei von Schwellung	Gelenkerkrank. abgelaufen	Steht auf	Entlassen	Befinden bei der Entlassung	Komplikationen usw.	Relapse (im Krankenhaus)	Rezidive (nach der Entlassung)	Bemerkungen
19	20	21	22	frei v. Gelenkbeschwerden	(Mitral-Ins.)	—	0	
42	42	—	61	noch Schmerz. beim Gehen	(Mitral-Ins.)	—		
13	13	17	24	frei v. Gelenkbeschwerden	—	—	1	
47	54	37	61	Gelenke noch etwas steif	—	—		Aspirin weg. Schulterschmerzen.
11	12	12	19	frei v. Gelenkbeschwerden	(Mitral-Ins.)	Leichter R. 2 T.		Aspirin weg. Schulter- u. Nackenschmerzen.
—	19	—	37	„	Nephrit. haemorr. acuta	—		
15	23	28	37	„	Bronchopneumonie	—		
(8)	(8)	45	57	noch geringe Schmerzen	—	Mehrere Relapse vom 10. Tage an, mit mäss. Fieber		
51	51							
22	22	24	29	frei v. Gelenkbeschwerden	—	—	0	12 g Aspirin ohne erhebl. Wirkung.
—	(22)	29	99	Ger. Schmerz. u. Schwellg. in 1 Gelenk, etw. Temper.	—	Schwerer R. vom 32. Tag fast ununterbrochen bis zur Entlassung		
—	—	—						
19	22	33	37	frei v. Gelenkbeschwerden	—	—		Stauung ohne dauernden Erfolg.
—	40	—	76	„	—	—		Asp. ohne erh. Wirk., währ. d. Jod-Antip.-Behandlung allm Besserung.

hydropathischer oder dergl. Behandlung.

Gelenke frei von Schwellung	Gelenkerkrank. abgelaufen	Steht auf	Entlassen	Befinden bei der Entlassung	Komplikationen usw.	Relapse (im Krankenhaus)	Rezidive (nach der Entlassung)	Bemerkungen
15	15	20	28	frei v. Gelenkbeschwerden	—	—	0	Terpentinverbände wegen stark. Hautreizung fortgelassen.

	Name	aufgenommen am	früher bereits krank an Gelenkrheumat.	vor der Aufnahme krank ? Tage	bis dahin behandelt mit	Im Krankenhaus behandelt mit	Höchste Temperatur an den drei ersten Behandlungstagen	Entfiebert am ? Tage	Gelenke frei von Schmerz am ? Tage
63	Karl U.	22. 5. 06	—	3	—	Stauung, v. 5.—15. Tag Terpentin-, d. feuchte Verb.	39,1	19	14
64	Richard R.	2. 2. 07	oft	14	VielSalizyl ohneErfolg	Stauung, vom 20. Tag heisse Bäder, Terpentinverb.	39,0	(6)	(6)
			(Relapse eingerechnet)					19	24
65	Fritz K.	21. 3. 07	2 mal	Relaps seit 1 T.	Salicyl	Stauung, 14.—16. Tag 4 gr. Aspir., dann Bäd., Terp.-Verb., Stauung	38,2	(4)	(46)
			(Relapse eingerechnet)					26	70

IV. Salicylbehandlung nach kurzem

	Name	aufgenommen am	früher bereits krank an Gelenkrheumat.	vor der Aufnahme krank ? Tage	bis dahin behandelt mit	Im Krankenhaus behandelt mit	Höchste Temperatur an den drei ersten Behandlungstagen	Entfiebert am ? Tage	Gelenke frei von Schmerz am ? Tage
66	Gustav G.	14. 5. 06	2 mal	7	—	Stauung, vom 6. Tage Aspirin,	39,0	8	20
67	Wilh. S.	22. 5. 06	2 mal	8	Aspirin ohneErfolg	Stauung, vom 4. Tage Aspirin, Natr. salicyl., d. wied. Stauung	39,4	(12)	(14)
			(Relapse eingerechnet)					33	35
68	Anton Sch.	22. 5. 06	—	6	Aspirin	Stauung, vom 4. Tage Aspirin, d. wied. Stauung	38,8	19	47
69	Ernst H.	26. 6. 06	oft	3	—	Stauung, vom 3. Tage Aspirin	39,4	(6)	(10)
			(Relapse eingerechnet)					40	40
70	Otto B.	7. 7. 06	1 mal	21	Salizyl, Dampfbäd.	Stauung, vom 4. Tage Aspirin, Jod-Antipyrin	39,8	31	23
71	Ernst H.	21. 7. 06	1 mal	5	—	Stauung, vom 6. Tage Aspirin	38,9	9	15
72	Karl S.	28. 7. 06	—	2	—	Stauung, vom 4. Tage Aspirin	38,3	6	8
73	Heinr. W.	23. 8. 06	—	5	—	Stauung, vom 6. Tage Jod-Antipyr.	39,3	7	9
74	Herm. L.	11. 12. 06	—	3	—	Stauung, vom 4. Tage Aspirin	38,8	23	22
75	Friedr. St.	8. 2. 07	6 mal	3	—	Stauung, vom 4. Tage Aspirin	39,0	29	39
76	Martha W.	28. 2. 07	—	2	—	Stauung, vom 3. Tage Aspirin	40,1	9	9
77	Konrad R.	23. 4. 07	—	3	—	Stauung, vom 4. Tage Aspirin	38,2	(11)	(11)
			(Relaps eingerechnet)					39	37
78	Gustav S.	27. 4. 07	—	15	—	Stauung, vom 6. Tage Aspirin	38,8	7	17
79	Hugo H.	16. 5. 07	1 mal	Relaps seit 8 T.	?	Stauung, vom 4. Tage Jod-Antip.	38,7	9	12
80	Auguste G.	15. 5. 06	—	14	?	Stauung, vom 5. Tage Aspirin, Antipyrin, Aspir.	38,8	(9)	(8)
			(Relaps eingerechnet)					40	52
81	Leo H.	14. 6. 06	1 mal	3	Aspirin	Stauung, 5.—11. Tage Aspirin, wieder Stauung, Terpentinverb.	39,3	76	66

Gelenke frei von Schwellung	Gelenkerkrank. abgelaufen	Steht auf	Entlassen	Befinden bei der Entlassung	Komplikationen usw.	Relapse (im Krankenhaus)	Rezidive (nach der Entlassung)	Bemerkungen
d. Krankenhausbehdlg.								
—	19	—	44	„	—	—		
(6)	(6)	46	58	einzelne Gelenke noch etwas steif	—	Relaps mit Fieber vom 10. Tag, später hin und wieder ziehende Schmerzen		
24	24							
—	46	48	76	frei v. Gelenkerscheinungen		Relapse mit kurz. Unterbrechungen		Aspirin ohne Wirkg.
	70							

Versuch mit Stauung (2—5 Tage).

Gelenke frei von Schwellung	Gelenkerkrank. abgelaufen	Steht auf	Entlassen	Befinden bei der Entlassung	Komplikationen usw.	Relapse (im Krankenhaus)	Rezidive (nach der Entlassung)	Bemerkungen
—	20	25	53	frei v. Gelenkbeschwerden	—	Leichter R. 27. b. 34. T., später zum. ger. Schmerzen	2	Asp. wegen Schulterschmerzen.
(9)	(14)	40	45	„	—	1 Relaps m. Fieber	1	Asp. weg. Schulter- und Hüftschmerzen.
35	35							
47	47	—	66	„	—	Nach dem 47. Tag n. ger. Schmerz.	1	„
	(10	—	64	noch zuweilen zieh. Schmerz.	—	2 Relapse m. ger. Temperat.-Steig. vom 17. Tage ab	0	Asp. wegen Schulterschmerzen.
40	40							
—	31	41	51	Ger. Schmerz. beim Gehen	—	noch zeitweise Schmerzen	1	„
7	15	—	30	frei v. Gelenkbeschwerden	—	—		„
—	8	17	36	„	(Mitral-Ins.)	—	0	„
—	9	21	24	„	—	—	0	—
—	23	28	75	„	—	—		Aspirin wegen Hüftschmerzen.
—	39	54	119	„	**Endocard. mitr.** (am 4. Tage der Aspir.-Behdlg.)	2 leichte R. für 5—6 Tage		Aspir. weg. Schulter- u. Hüftschmerzen.
—	9	—	48	„	(Appendizitis, Operation)	Leichter R. ohne Fieber 31.-32. T.		Aspir. weg. Schulterschmerzen.
—	(11) 39	39	47	„	—	Relaps nach 6 T.		Aspirin wegen Hüftschmerzen.
13	17	17	22	„	—	—		Aspir. weg. Schulterschmerzen
10	12	19	—	„	(Mitral-Ins.)	—		Aspir. weg. Schulterschmerzen.
(7)	(9)	45	77	noch Gelenkschmerzen	—	Relaps v. 13. T.		Aspir. weg. Schulterschmerzen u. stark. Klagen.
32	52							
66	76	55	83	Gelenke noch ziemlich steif	**Endoc. mitr.** (nach siebentäg. Aspir.-Behdlg.)	Nach dem 66. Tag noch ziehende Schmerzen und Steifigkeit		Aspirin weg. starker Schmerzen, dadurch vorrübergehend. Besserung.

	Name	aufgenommen am	früher bereits krank an Gelenkrheumat.	vor der Aufnahme krank ? Tage	bis dahin behandelt mit	Im Krankenhaus behandelt mit	Höchste Temperatur an den drei ersten Behandlungstagen	Entfiebert am ? Tage	Gelenke frei von Schmerz am ? Tage
						V. Salizylbehandlung von vorn-			
82	Bertha W.	13. 4. 06	2 mal	1	—	Feuchter Verbd. v. 5. Tage Acid. sal., Natr. salic.	38,9	12	9
83	Anton Sz.	31. 5. 06	—	3	—	Aspirin und Stauung	39,2	9	9
84	Herm. H.	7. 8. 06	1 mal	Relaps seit 3 T.	—	Aspirin	37,2	0	6
85	Mathilde S.	23. 9. 06	4 mal	Relaps seit 2 T.	?	Aspirin	39,7	6	9
86	Herm. H.	14. 10. 06	—	3	—	Aspirin, Jod-Antipyrin, Natr. salicyl.	39,5	34	35
87	Karl W.	25. 10. 06	2 mal	10	—	Aspirin	38,8	3	7
88	Johann L.	8. 1. 06	1 mal	3	—	Vom 2. T. Aspirin	39,4	7	10
89	Karl F.	2. 2. 07	—	2	—	Stauung u. vom 2. Tage Aspirin	39,1	18	17
90	Hans H.	23. 3. 07	—	35?	?	Aspirin	39,1	9	11
91	Karl H.	16. 4. 07	1 mal	9	?	Aspirin	38,1	6	9
92	Karl E.	18. 4. 07	—	5	—	Aspirin u. Stauung	38,1	2	15
93	Albert R.	30. 4. 07	3 mal	1	—	V. 2. T. Aspirin	38,3	7	14
94	Friedr. H.	2. 5. 07	3 mal	14	—	Aspirin u. Stauung	39,7	(5)	(6)
			(Relapse eingerechnet)					25	24
95	Albert B.	25. 5. 07	1 mal	6	—	Stauung u. vom 2. Tage Aspirin	38,8	9	10
96	Karl W.	14. 3. 07	1 mal	4	—	Stauung u. Aspirin	38,2	(3)	(6)
			(1. Relaps eingerechnet)					22	21
97	Franz K.	7. 4. 06	2 mal	3	—	Aspirin, Antipyr., Natr. salicyl., Jod-Antipyrin	39,3	56	57
98	Wilh. G.	22. 10. 06	2 mal	11	—	Aspirin, Antipyr., Nat. salic., Antip., heisse Bäder und Terpentinverb.	39,3	76	—
99	Herm. M.	22. 12. 06	—	3	—	Stauung und Aspirin. v. 20. T. heisse Bäder u. Terpentinverb.	38,7	14	61
100	August M.	21. 3. 07	—	14	—	Stauung u. Aspir., vom 13. Tag heisse Bäder u. Terpentinverbd.	39,2	29	30

Gelenke frei von Schwellung (d. Krankenhausbehdlg.)	Gelenkerkrank. abgelaufen (d. Krankenhausbehdlg.)	Steht auf (d. Krankenhausbehdlg.)	Entlassen (d. Krankenhausbehdlg.)	Befinden bei der Entlassung	Komplikationen usw.	Relapse (im Krankenhaus)	Rezidive (nach der Entlassung)	Bemerkungen
herein (vom 1. oder 2. Tage ab).								
—	12	13	20	frei v. Gelenkbeschwerden	—	—		Stauung schmerzt.
9	9	18	19	"	**Endoc. aort. (Aort.-Ins.)**	—	0	Aspirin wegen Hüftschmerzen.
4	6	14	42	"	(Mitral-Ins.)	—		—
9	9	—	26	"	(Mitral-Ins.)	—		Kiefer- und Schulterschmerzen.
34	35	44	53	"	**Endoc.-Pericard**	Leichter R. 44. bis 46. Tag	0	—
7	7	8	8	"	(Mitral-Ins.)	—		Starke Klagen.
10	10	11	17	"	—	—		Schulter- und Hüftschmerzen.
17	18	25	36	"	(Mitral-Ins.)	—		"
11	11	13	26	"	—	Zuweilen wieder leichte Schmerz.		Schulterschmerzen, starke Klagen.
—	9	9	15	"	—	—		Hüftschmerzen.
10	15	17	24	"	—	—		"
14	14	12	33	"	—	Zuweilen noch zieh. Schmerzen		"
(6)	(6)	30	—		(Mitral-Ins,)	Leichter R. vom 12. Tag, dann ein schwererer mit hoh. Fieber		Aspir. weg. Schulterschmerzen.
23	25							
—	10	17	—		—	—		Hüftschmerzen.
(6)	(6)	33	67	"	**Pleurit., Endoc., (Aort.-Ins.)**	2 starke R. 18. b. 20. u. 37. b. 40. Tag		Rel. nach Fortlassen des Aspirin.
21	22							
57	57	65	74	"	**Pericarditis, Endoc. mitr.**	—	0	Na. sal. hat mässige Wirkung, während Jod-Antip.-Therapie Besserung (A. weg. Hüftschmerzen).
66	—	55	83	noch starke Steifigkeit	**Endoc. mitr.** (ohne Rest geheilt)	—	Schmerzen andauernd	Unter Antipyrin u. Bädern Besserung.
46	61	46	76	noch Schmerz. in d. Füssen	—	—		Aspirin wegen Hüftschmerzen, ohne Erf.
30	30	46	80	frei v. Gelenkbeschwerden	(Phthisis pulm.)	—		Schulter- und Hüftschmerzen, Aspirin und Stauung ohne Erfolg.

Tabelle II.

	Name	aufgenommen am	früher bereits krank an Gelenkrheumatismus	vor der Aufnahme krank ? Tage	bis dahin behandelt mit	Im Krankenhaus behandelt mit	Höchste Temperatur an den drei ersten Behandlungstagen	Entfiebert am ? Tage	Gelenke frei von Schmerzen am ? Tage
1	Anton S.	5. 4. 05	2 mal	8	?	Na. salicyl. Aspirin	38,8	6	47 (?)
2	Fritz G.	8. 4. 05	—	3	Na. salic., Schwitzen	Aspirin	38,8	3	30
3	Paul S.	11. 4. 05	2 mal	3	—	Salizylverbände, v. 7. Tag Salipyrin	38,2	—	—
4	Heinr. P.	11. 4. 05	1 mal	16	?	Na. sal., Acid. sal., Aspirin	39,2	12	15 (?)
5	Friedr. R.	15. 4. 05	1 mal	2	—	Acid. sal., Na. sal.	38,8	4	7
6	Gottfr. S.	20. 4. 05	1 mal	12	—	Na. sal., Aspirin	39,3	6	13
7	Max B.	20. 4. 05	3 mal	Relaps seit 2 Tag.	—	Acid. sal., Na. sal.	38,3	10	13
8	Max M.	20. 4. 05	1 mal	30	?	Na. salicyl., Schwitzen	38,1	9	23
9	Karl B.	22. 4. 05	2 mal	5	—	Na. salic., Aspirin	38,9	8	13
10	Marie S.	25. 4. 05	—	15	?	Na. salic., Aspirin	39,0	10	9
11	Karl K.	25. 4. 05	—	21	?	Ac.salic.,Na.salic., Antipyrin	37,8	3	14
12	Johann Z.	27. 4. 05	3 mal	21	?	Na. salic., Aspirin	38,1	3	8
13	Gustav Z.	27. 4. 05	—	1	—	Na. salic., Aspirin	39,9	8	10
14	Fritz B.	2. 5. 05	—	3	—	Na. salic., Aspirin	38,7	3	4 (?)
15	Hans R.	2. 5. 05	1 mal	2	—	Aspirin, Ac. salic., Na. sal., Antipyrin	39,2	24	28
16	Wilh. B.	4. 5. 05	—	4	—	Vom 15.—19. Tag Aspirin	39,2	15	22
17	Paul H.	5. 5. 05	—	4	—	Natr. salicyl.	39,4	9	7
18	Julius W.	6. 5. 05	12 mal	?	—	Na. salic., Aspirin	38,2	5	16 (?)
19	Eugen S.	9. 5. 05	3 mal	5	—	Antipyrin	39,7	30	6
20	Otto D.	10. 5. 05	1 mal	1	—	Aspirin, Acid. sal., Natr. salicyl.	38,5	4	5
21	Antonie M.	17. 5. 05	—	1	—	Aspirin, Acid. sal., Na. salic., Aspirin	39,6	10	15
22	Emil B.	18. 5. 05	1 mal	3	—	Na. salic., Aspirin	38,3	6	10 (?)
23	Wilh. L.	23. 5. 05	—	3	—	Aspirin, Acid. sal.	38,5	21	23
24	Karl J.	23. 5. 05	2 mal	4	—	Acid. sal., Aspirin	39,0	4	36
25	Frau G.	25. 5. 05	—	21	—	Antipyrin, Aspirin	38,0	8	14
26	Karl L.	25. 5. 05	1 mal	2	—	Acid. sal., Aspirin	39,3	4	11
27	Kurt E.	6. 6. 05	—	7	—	Aspirin	38,3	(6)	(13)
	„	(1 Relaps eingerechnet)						21	25 (?)
28	Wilh. S.	8. 6. 05	—	4	—	Na. sal., Antipyrin	39,8	28	13
29	Gustav Z.	10. 6. 05	—	10	—	Aspirin, Na. salic.	38,8	5	6
30	Paul N.	15. 6. 05	1 mal	7	—	Acid. sal., Aspirin, Antipyrin, Aspirin	38,8	8 (29)	42
31	Walter D.	15. 6. 05	—	2	—	Acid.salic., Na.sal.	38,4	3	8

Tabelle II.

Gelenke frei von Schwellung	**Gelenkerkrank. abgelaufen**	Steht auf	Entlassen	Befinden bei der Entlassung	Komplikationen usw.	Relapse (im Krankenhaus)	Rezidive (nach der Entlassung)	Bemerkungen
d. Krankenhausbehdlg.								
—	47	—	56	beschwerdefr.	(Mitral-Ins.)	—		
5	30	35	54	frei v. Gelenkerscheinungen	**Endocard. mitr. (Mitral-Ins.)**	—	0	
—	—	—	14	ungeheilt	(Aorten-Stenose)	—		
—	15	—	40	beschwerdefr.	—	5 Tage Schmerzen u. leicht. Fieber		
—	7	—	43	frei v. Gelenkerscheinungen	(Diabetes)	1 Woche Schmerz. u. ger. Temp.-Steigerung	0	
13	13	16	59	beschwerdefr.	—	Schwellg. d. Füsse einige Tage	0	
13	13	27	41	frei v. Gelenkerscheinungen	**Endocarditis (Mitral-Ins.)**	Nach dem 13. Tag noch leicht. Schm.		
—	23	21	28	"	—	—	0	
13	13	16	24	"	—	—	0	
9	10	17	29	beschwerdefr.	—	—		
14	14	33	33	frei v. Gelenkerscheinungen	**Endocarditis (Mitral-Ins.)**	—		
5	8	14	29	beschwerdefr.	(Mitral-Ins.)	—		
—	10	—	24	"	—	—		
—	4	—	29	"	Endocard. mitr.	—	0	Herzaff. ohne Rest geheilt.
—	28	32	54	"	**Pleuritis sicca**	—		
22	22	—	97	"	Endocard. mitr.	2 schwere Relapse mit hohem Fieber		
10	10	21	35	"	(Mitral-Ins.)	—	0	
—	16	—	18	Gelenke etwas steif	—	—		
6	6	—	222	frei v. Gelenkerscheinungen	(Aort.-u.Mitr.-Ins.) **Pleuritis**	—	0	
—	5	—	10	beschwerdefr.	—	—	0	
—	15	19	36	"	—	10 Tage Schmerzen u. Fieber	0	
10	10	11	17	"	—	—		
11	23	—	40	"	—	—		
—	36	39	53	"	—	2 mal Schmerzen u. Schwellung ohne Fieber	0	
7	14	14	18	"	Otitis media	—	0	
—	11	—	21	frei v. Gelenkerscheinungen	(Mitral-Ins.)	1 mal ger. Schmerz.	0	
—	(13)	35	87	"	Endocarditis (Mitr.-u.Aort.-Ins.)	2 starke Rel., 1 mal m. erhebl. Fieber	0	
—	25							
—	13	46	73	"	Endocard. mitr. Pleurit. dupl.	—		
8	8	—	15	"	—	—	0	
—	42	—	56	noch Schmerz. i. einigen Gel.	—	—		
—	8	—	19	beschwerdefr.	—	—	1	

	Name	aufgenommen am	früher bereits krank an Gelenkrheumatismus	vor der Aufnahme krank ? Tage	bis dahin behandelt mit	Im Krankenhaus behandelt mit	Höchste Temperatur an den drei ersten Behandlungstagen	Entfiebert am ? Tage	Gelenke frei von Schmerzen am ? Tage
32	Anna S.	19. 6. 05	1 mal	?	—	Aspirin, heisse Kapsel	37,7	4	13
33	Gottl. S.	24. 6. 05	—	2	—	Acid. salicyl.	39,5	3	—
34	Hermann H.	24. 6. 05	1 mal	7	—	Antipyrin, Aspirin	40,1	28	25
35	Karl L.	24. 6. 05	2 mal	14	—	Antipyr., Heissluft	39,0	8 (20)	19
36	Kathar. J.	26. 6. 05	1 mal	Relaps seit 3 Tag.	?	Na. salic., Aspirin	38,8	6	9
37	Emma K.	29. 6. 05	—	3	—	Ac. salic., Na. salic., Aspirin, Antipyrin	39,4	9	7
38	Helene T.	29. 6. 05	—	21	—	Na. salic., Aspirin	38,8	5	10
39	Max H.	4. 7. 05	1 mal	21	—	Ac. salic., Na. salic.	38,8	5	17
40	Klara Z.	8. 7. 05	—	3	—	Aspirin, Na. salic.	38,3	32	77
41	Otto V.	27. 7. 05	—	4	—	Aspirin	37,9	2	6
42	Wanda O.	28. 7. 05	—	12	—	Antipyr., Alk. Verband, Aspirin, Stauung, Schwitz.	37,6	21	—
43	Herm. D.	1. 8. 05	?	14	?	Na. salic., Aspirin	37,6	12	14
44	Julius G.	5. 8. 05	2 mal	Relaps seit 3 Tag.	?	Ac. salic., Na. salic.	38,5	2	3
45	Robert S.	17. 8. 05	1 mal	21	—	Ac. salic., Na. salic., Aspirin	37,9	11 (31)	31 (?)
46	Karl P.	19. 8. 05	2 mal	7	—	Ac. salic., Na. salic., Aspirin	39,5	3	9
47	Hedwig Z,	22. 8. 05	1 mal	3	—	Na. salic., Antipyr., Aspirin	37,9	38	38
48	Karl W.	29. 8. 05	1 mal	2	—	Na. salicyl.	39,3	5	10
49	Klara M.	5. 9. 05	—	7	Salizyl	Aspirin, Na. salic., Aspirin	38,7	18	23
50	Otto F.	7. 9. 05	—	10	—	Antipyrin	39,6	23	25
51	Fritz L.	9. 9. 05	5 mal	14	—	Aspirin, Na. salic., Acid. salic.	38,2	27	27
52	Ludwig R.	12. 9. 05	4 mal	3	—	Antipyrin	38,3	4	9
53	Eduard R.	17. 10. 05	—	?	—	Aspirin, Na. salic.	38,1	5	8
54	Pauline S.	16. 10. 05	5 mal	Relaps seit 8 Tag.	—	Antipyrin	37,2	0	12
55	Auguste E.	24. 10. 05	—	14	—	Aspirin, Stauung	38,1	7	8
56	Gustav S.	14. 11. 05	1 mal	4	—	Ac. salic., Aspirin, Na. salicyl.	38,5	—	—
57	Elisabeth K.	30. 11. 05	1 mal	2	—	—	38,1	2	2
58	Franz Th.	2. 12. 05	—	5	—	Antipyrin	39,3	10	10
59	Auguste W.	13. 12. 05	—	4	—	Antipyrin	39,3	26	21
60	Jakob G.	19. 12. 05	—	9	—	Antipyrin	38,8	5	10
61	Fritz H.	28. 12. 05	1 mal	3	—	Antipyrin	38,9	4	7



Gelenke frei von Schwellung	Gelenkerkrank. abgelaufen	Steht auf	Entlassen	Befinden bei der Entlassung	Komplikationen usw.	Relapse (im Krankenhaus)	Rezidive (nach der Entlassung)	Bemerkungen
d. Krankenhausbehdlg.								
13	13	—	34	beschwerdefr.	—	mehrere Tage Schmerzen		Nach d. 13. Tage Bewegungen noch etwas schmerzhaft.
4	4	—	17	„	—	—		
—	25	57	112	„	(Mitral-Ins.) Endoc., Pleurit.	—		
19	19	—	50	„	(Mitral-Ins.)	—		
—	9	21	38	„	—	—		Nach d. 9. Tag noch zeitw. zieh. Schmerz.
—	9	18	34	noch Schwellg. eines Gelenks	—	Noch 1 mal Schmerzen	0	
—	10	15	17	beschwerdefr.	—	—		
—	17	—	37	„	**Endocard. mitr.**	—	0	
77	77	64	73	noch Schmerz. b. Bewegungen	—	—		
6	6	11	18	beschwerdefr.	—	—		
—	—	—	124	ungeheilt	—	—		
14	14	14	21	beschwerdefr.	—	—		
3	3	—	12	„	—	—		
31	31	37	48	Gelenke noch steif	—	—		
(?)	9	—	38	frei v. Gelenkerscheinungen	(Mitral-Ins.)	Einige Tage Schm. u. kurzd. Fieber		Nach d. 9. Tag noch Schwellung d. Füsse.
—	38	41	55	Gelenke noch etwas steif	—	Einige Tage Schm. u. kurzd. Fieber		
10	10	18	30	beschwerdefr.	**Endocard. mitr.**	—	0	Herzaff. ohne Rest geheilt.
23	23	25	49	1 Gelenk nicht ganz frei bwgl.	—	—		Nach d. 23. Tag noch Steifigk. 1 Gelenks
25	25	42	62	beschwerdefr.	Pleuritis, Pericarditis	—		
27	27	—	31	noch Schmerz. in den Füssen	—	—		
9	9	20	57	beschwerdefr.	Hämorr., Nephritis (Herzhypertroph.)	2 Woch. Schmerz., Schwellg. u. Fieb.	2	
6	8	—	51	„	—	2 mal einige Tage Schmerzen u. ger. Temp.-Steig.	1	
12	12	12	20	„	—	—		
9	9	14	21	„	—	—	0	
—	—	—	28	ungeheilt	Endocarditis	—	0	
2	2	20	37	beschwerdefr.	Endocard. mitr.	—	0	
10	10	30	96	„	Pericarditis, Endocarditis	—		
13	21	36	93	frei v. Gelenkerscheinungen	**Endocarditis, Pericarditis**	Wiederholt starke Schmerzen		
10	10	20	33	beschwerdefr.	Endocard. mitr.	Einige Tage Schm. u. Schwellung e. Gelenks	0	
7	7	63	100	„	Endocard. mitr.	Einige Tg. Schm. u. Schwellg. e. Gel.		



	Name	aufge-nommen m	früher bereits krank an Gelenk-rheumatismus	vor der Aufnahme krank ? Tage	bis dahin be-handelt mit	Im Krankenhaus behandelt mit	Höchste Temperatur an den drei ersten Behandlungstagen	Entfiebert	Gelenke frei von Schmerzen
								am ? Tage	
62	Marie S.	8. 1. 06	—	2	—	Aspirin, Antipyrin	38,0	3	7
63	Else K.	14. 1. 06	—	13	—	Antipyrin	39,4	30	15 (?)
64	Martha V.	15. 1. 06	1 mal	15	?	Antipyrin, Aspirin	39,1	22	26
65	Ida L.	20. 1. 06	3 mal	3	—	Na. salicyl.	38,4	3	15
66	Luise N.	25. 1. 06	3 mal	30	?	Vom 5. Tag Antipyrin	39,0	8	16
67	Hugo H.	27. 1. 06	6 mal	8	—	Jod-Antipyrin	38,8	26	14
68	Hedwig A.	6. 2. 06	1 mal	20	?	Antipyrin, Na. sal.	39,4	21	28
69	Herm. Z.	13. 2. 06	1 mal	1	—	Vom 5. Tag Na. salicylicum	38,7	(10)	(10)
			(Relaps	eingerechnet)				24	25
70	„ Karl S.	19. 2. 06	2 mal	1	—	Terp.-Verbände, v. 8. Tag Antipyrin	39,7	25	28
71	August B.	1. 3. 06	1 mal	1	—	Jod.-Antipyrin	38,7	5	6
72	Ernst J.	3. 3. 06	4 mal	?	?	Antipyrin, Na. sal.	39,3	—	—
73	Albert T.	17. 3. 06	1 mal	3	—	Na. salicylicum	37,6	5	7 (?)
74	Hans S.	28. 3. 06	2 mal	14	—	Antipyrin	38,4	14	—
75	Paul S.	31. 3. 06	—	3	—	Aspir., Trp.-Vbde., Heisse Kapsel	38,2	59 (91)	88

Die Tabelle 1 gibt eine Uebersicht über 100 Fälle von akutem Gelenkrheumatismus, die vom 1. April 1906 bis zum 1. Juni 1907 auf unserer Abteilung zur Behandlung kamen. Als Massstab für die Akuität des einzelnen Falles enthält die Tabelle Angaben über die Zahl der früheren Erkrankungen an Gelenkrheumatismus und über die Dauer der jetzigen vor der Krankenhausaufnahme, ferner die höchste Temperatur an den ersten 3 Behandlungstagen. Einige Fälle kamen erst in einem subakuten Stadium, nach eine zeitlang bestehender Erkrankung oder mit einem Relaps nach dem ersten Anfall zu uns. Soweit diese mit Sicherheit der Gruppe des akuten Gelenkrheumatismus zuzuzählen waren, wurden sie in unsere Beobachtungsreihe mit aufgenommen. Dadurch erklären sich die niedrigen Temperaturangaben in einigen Fällen, ein oder das andere Mal sind vorausgegangene Salizylgaben dafür mit verantwortlich. Die Tabelle enthält stets diesbezügliche Vermerke. Wo sichere Angaben der Patienten über vorhergehende medikamentöse Behandlung fehlten, wurde ein Fragezeichen gesetzt, wenn wahrscheinlich schon Salizyl gegeben war, ein Gedankenstrich, wo dies sicher oder wahrscheinlich nicht der Fall war. Als fieberfreier Tag wurde der bezeichnet, an welchem die Temperatur 37,0° nicht mehr überstieg, nur ganz wenige Male wurden Abendtemperaturen bis 37,3° nicht in Betracht gezogen, wenn dieselben nach dem Verschwinden aller anderen Symptome tagelang bestehen blieben. Bei kurzen fieberfreien Intervallen wurde natürlich nur die endgültige Entfieberung berücksichtigt. Als schmerzfreier Tag galt derjenige, an welchem der letzte Rest der Schmerzen verschwunden war; nur leichte umherziehende und nur zeitweise auftretende Schmerzen blieben einige Male ausser Acht, dies ist dann stets in der Rubrik 16 vermerkt. Rubrik 11 zieht das Fazit aus den 3 vorhergehenden, was mir



Gelenke frei von Schwellung	**Gelenkerkrank. abgelaufen**	Steht auf	Entlassen	Befinden bei der Entlassung	Komplikationen usw.	Relapse (im Krankenhaus)	Rezidive (nach der Entlassung)	Bemerkungen
d.Krankenhausbehdlg								
7	7	17	39	frei v. Gelenkerscheinungen	Endocard. mitr.	—		
—	15	89	100	beschwerdefr.	Endocard. mitr., Pericarditis	—		
—	26	33	56	„	(Mitral-Stenose)	1 Woche Schmerz. u. ger. Fieber		
8	15	20	29	„	—	—		
16	16	23	50	frei v. Gelenkerscheinungen	(Mitral-Ins. u. -Stenose)	1 Woche Schmerz. u. Fieber		Nach d. 16. Tag noch Steifig.d.Schultergel.
14	14	—	39	„	(Mitral-Ins.) **Pleuritis**	—		
8	28	—	47	noch zeitweise Schmerzen	Endocard. mitr.	Zeitw.noch nach d. 28. Tag Schmerz.		
—	(10)	—	33	beschwerdefr.	**Endocard. mitr.**	1 Relaps nach 1 Woche		
25	25							
—	28	32	44	„	**Endocard. mitr.**	—		
7	7	—	12	„	—	—		
—	—	—	17	ungeheilt	—	—		
—	7	10	15	beschwerdefr.	—	—		
4	14	—	15	zeitweise noch Schmerzen	—	—		
—	88	56	151	frei v. Gelenkerscheinungen	—	—		Nach d. 88. Tag noch Schmerz. i. d. Füssen.

für eine gute Uebersicht sehr wichtig schien. Meist ist es die höchste der drei vorhergehenden Zahlen, d. h. der Tag, an welchem Fieber, Schmerzen und Schwellung gewichen waren. Nur wo das Fieber auf Komplikationen oder dergl. beruhte, oder wo geringe chronische Schwellungen ohne Fieber und Schmerzen noch lange bestehen blieben, wurde die betr. Zahl ausser Acht gelassen. Wo Rubrik 10 unausgefüllt blieb, weil genaue Angaben fehlten, war anzunehmen, dass die Schwellung zugleich mit den Schmerzen verschwunden war. Dem Tage des Aufstehens und der Entlassung lege ich nicht sehr grosse Bedeutung bei, weil sie zum grossen Teile von äusseren Umständen abhängig sind. Die während der Krankenhausbehandlung eingetretenen Komplikationen sind fettgedruckt.

Zum Vergleich sind in Tabelle 2 sämtliche vom 1. April 1905 bis zum 31. März 1906 auf derselben Abteilung zur Aufnahme gekommenen Fälle von akutem Gelenkrheumatismus in derselben Weise zusammengestellt.

Am einwandfreisten und wesentlichsten ist der Vergleich zwischen den Gesamtresultaten bei allen im letzten Jahre behandelten Fällen und denen des vorhergehenden Jahres. Es ist zu erwarten, dass auf einer grossen Krankenabteilung im Laufe des einen Jahres schwere und leichte Fälle in annähernd demselben Verhältnis zur Beobachtung kommen wie im nächsten Jahre. Da die neue Behandlungsart in allen geeigneten Fällen angewandt wurde, kommt ihr Einfluss bei diesem Vergleich in genügender Weise zum Ausdruck. Hervorzuheben ist allerdings, dass



die Salizyltherapie in den beiden Jahren in sehr verschiedener Weise ausgeübt wurde. Im Jahre 1905/06 wurden in schweren Fällen in der Regel zunächst 10 g Salizylsäure im Laufe von 2—4 Tagen gegeben, dann zum salizylsauren Natron oder Aspirin in Dosen von 6—3 g pro die übergegangen, bei Herzkomplikationen gab man Antipyrin 1—2, auch 3 g pro die. Dagegen war im letzten Jahre eine sehr vorsichtige Salizyltherapie üblich: wir begannen mit 5—4 g Aspirin pro die und verminderten bald die Dosis. Erst nach Erfolglosigkeit dieser Gaben wurde in einigen Fällen zu Natrium salicylicum oder Antipyrin gegriffen, reine Salizylsäure kam überhaupt nicht zur Anwendung. — Bezüglich der Verlaufsdauer könnten diese Unterschiede das Resultat höchstens zu Gunsten des Vorjahres verschieben.

Trotzdem ist das zahlenmässige Resultat für die 100 Fälle des letzten Jahres günstiger.

	geheilt innerhalb		überhaupt geheilt	ungeheilt entlassen
	10 Tagen	20 Tagen		
1905/06 waren unter Salizyltherapie von 75 Patienten	39 pCt.	65 pCt.	94,7 pCt.	5,3 pCt.
1906/07 von 100 Patienten, die z. T. mit Stauung behandelt wurden	41 „	71 „	98 „	2 „
(unter Bäderbehandlung von 108 Patienten Hauffes (Lit.-Verz. No. 15)	53 „	79 „	92,6 „	7,4 „)

Dieses Ergebnis bleibt auch bei jeder anderen als der gewählten Einteilung (nach Heilungen innerhalb 10 bezw. 20 Tagen) das gleiche. Nur Heilungen innerhalb der ersten 3 Tage fehlten im letzten Jahre fast ganz. Durchschnittszahlen der Verlaufsdauer habe ich nicht berechnet, weil die ungeheilt Entlassenen es mathematisch unmöglich machen, und abgesehen davon die wenigen verschleppten Fälle das Bild beherrschen würden. Im übrigen ermöglichen die Tabellen vollständige Orientierung darüber.

Die Differenz der Heilungen innerhalb 10 Tagen, 39 : 41 pCt., ist nicht gross, etwas erheblicher bei den Heilungen innerhalb 20 Tagen, 65 : 71 pCt. Jedenfalls aber, und das ist das Wesentliche, steht das Resultat unserer Behandlungsperiode hinter dem des Vorjahres nicht zurück. Der Prozentsatz der ungeheilt Entlassenen ist sogar ganz erheblich geringer. Doch möchte ich daraus noch keine weitgehenden Schlüsse ziehen, weil es sich nur um wenige Fälle handelt und eine geringe zufällige Differenz zu schwer ins Gewicht fällt. — Interessant ist noch der Vergleich mit den Resultaten der nicht medikamentösen Therapie Hauffes, die ich nach seiner Tabelle ausgezogen und oben hinzugefügt habe. Natürlich ist ein solcher Vergleich nur bedingt zulässig.

Ein Vergleich zwischen den Einzelresultaten der verschiedenen Behandlungsmethoden im letzten Jahre wird natürlich dadurch sehr beeinträchtigt, dass hier eine Auswahl der Fälle stattfand. Wir haben schon bei der Besprechung unserer Indikationsstellung hervorgehoben,

dass zwar manche Schwerkranke wegen vorhandener Herzkomplikationen der Stauungstherapie zufielen, aber viele andere schwere Fälle von vornherein mit Aspirin behandelt wurden. Mit dieser Reserve möchte ich auf die folgenden Prozentzahlen verweisen.

Von 64 Patienten, bei denen Stauung teils durchgeführt, teils längere Zeit (6—17 Tage) versucht wurde, waren	geheilt innerhalb 10 Tagen	geheilt innerhalb 20 Tagen	überhaupt geheilt	ungeheilt entlassen
	48 pCt.	80 pCt.	98,5 pCt.	1,5 pCt.
von 81 Patienten, bei denen überhaupt Stauung versucht wurde	42 „	73 „	98,8 „	1,2 „
von 19 von vornherein mit Aspirin behandelten	37 „	62 „	94,7 „	5,3 „

Die Bedeutung dieser Zahlen liegt nur darin, zu zeigen, dass nicht etwa gerade die Stauungsfälle das Gesamtresultat des Jahres herabdrücken. Da wir keiner schematischen Stauungsbehandlung das Wort reden, ist für uns ja nicht von wesentlichem Interesse, was die Stauungsfälle allein ergeben, sondern was das gesamte Material unter von Fall zu Fall gewählter und nötigenfalls abgeänderter Behandlungsart für Erfolge sehen lässt. — Das zu erstrebende Ideal ist nicht eine unter allen Umständen durchgeführte Stauungsbehandlung, sondern eine scharfe und frühzeitige Indikationsstellung, die ermöglicht, wenigstens etwa innerhalb der ersten 5 Tage die richtige Therapie zu wählen.

Kurz erwähnen möchte ich noch, dass bei einem Teil unserer Salizylfälle gleichzeitig Stauung angewandt wurde. Weitere Versuchsreihen werden zeigen, ob man auf diese Weise nicht mit sehr kleinen Salizyldosen auskommen wird.

Wenn übrigens unter Abwägung aller Nebenwirkungen und sonstigen Umstände für einen Teil der Fälle die Stauungsbehandlung vor dem Salizyl den Vorzug verdienen dürfte, so bleibt das letztere doch auch nach unseren Beobachtungen zweifellos das wirksamere Heilmittel. Von 32 Fällen, in denen die Stauungstherapie früher oder später aufgegeben werden musste, wurden 15 noch durch Salizyl innerhalb 20 Tagen geheilt (vom Beginn der Salizyltherapie gerechnet).

Am Eklatantesten war der Salizylerfolg in einem Falle, der 17 Tage lang mit Stauung ohne sichtlichen Erfolg behandelt wurde und dann am 3. Tage der Salizylbehandlung geheilt war. Ein anderer Patient, bei dem die Stauung 8 Tage lang ohne genügenden Erfolg angewandt wurde, war am 4. Tage der Salizylbehandlung geheilt. Im ersten Falle war es vom Standpunkt unserer heutigen Indikationsstellung ein Fehler, solange an der Stauungstherapie festzuhalten. Aber anfangs folgten wir noch nicht bestimmten Indikationen — es war der allererste mit Stauung behandelte Fall. Späterhin blieben derartige Vorkommnisse aus, weil wir bei ungenügender Stauungswirkung zeitiger zur Salizyltherapie übergingen, wenn sich nicht schon vorher deren Nutzlosigkeit erwiesen hatte. Aber sehr häufig waren auch sonst prompte Salizylheilungen nach erfolgloser Stauung nicht. Es liegt die Erklärung nahe, dass die Anspruchsfähigkeit dieser Erkrankungsfälle gegenüber dem Salizyl durch die Verzögerung gelitten hätte. Aber erstens können die meisten dieser Fälle wegen der kurzen mit der Stauungsbehandlung verlorenen Zeit noch nicht als verschleppte

gelten, und wir haben bei Kranken (s. Tabelle 1 und 2), die etwa entsprechend lange ohne Salizylbehandlung zuhause gelegen hatten, wie ja auch bei Fällen der oben erwähnten Art noch sehr gute Salizylerfolge gesehen. Zweitens sprechen unsere günstigen Gesamtergebnisse dagegen: langsam verlaufende oder ungeheilte Fälle waren, wie wir schon sahen, zum mindesten nicht häufiger als bei prinzipieller Salizyltherapie. Deshalb ist der Grund für die mangelhafte Salizylwirkung eher darin zu suchen, dass die gegen Stauung refraktären Fälle meist auch gegenüber jeder anderen Therapie sich relativ hartnäckig erwiesen hätten.

Beobachtungen nach der anderen Richtung, nämlich dass Stauungsbehandlung noch wirksam war, wo Salizyl versagt hatte, haben wir nur ganz vereinzelt gemacht.

Zum Teil fehlte dazu die Gelegenheit, weil wir es in der Regel zuerst mit der Stauung versuchten. Zwei Patienten (Tabelle 1, 57 u. 64), welche bei der Aufnahme bestimmt angaben, dass sie bereits viel Salizyl ohne Erfolg bekommen hätten, waren am 6. bezw. 8. Tage der Stauungsbehandlung beschwerdefrei. Doch traten beide Male nach kurzem Intervalle Rückfälle auf, welche nur langsam wichen und die Zuhülfenahme physikalischer Therapie benötigten. Eine definitive rasche Heilung wurde in derartigen Fällen auch durch die Stauungstherapie nicht erzielt; dagegen konnten wir wiederholt konstatieren, dass bei völligem Versagen der Salizylwirkung die Schmerzen durch die Stauungsbinden erheblich gelindert wurden.

Bei einer solchen Behandlungsart, die nur in einem Bruchteil der Krankheitsfälle wirksam ist, muss man natürlich an die Möglichkeit denken, dass der günstige Verlauf bei diesem Teil ein spontaner sei. Aber von den Behandlungsresultaten vor der Salizylzeit unterscheiden sich unsere Erfolge doch sehr erheblich. Die gewöhnliche Dauer betrug damals 3—6 Wochen, ein wesentlich kürzerer Verlauf war selten. Um unsere günstigen Resultate durch Spontanheilungen zu erklären, müsste man daher die Annahme machen, dass die rheumatische Gelenkerkrankung im Laufe der letzten 30 Jahre viel mildere Verlaufsformen angenommen hätte, was der Fesstellung nur entging, weil bei der herrschenden Salizyltherapie ein unbeeinflusster Verlauf selten beobachtet wurde. Eine solche Annahme ist nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen, wie ja umgekehrt von manchen Seiten zu Gunsten der Salizylbehandlung angenommen wird, dass die Zunahme der Herzkomplikationen in einer Aenderung des Charakters der Erkrankung ihren Grund habe. Klarheit liesse sich darüber nur schaffen, wenn man eine genügend grosse Zahl von Gelenkrheumatismen ohne Behandlung ablaufen liesse. Vorläufig sind wir ausserstande, diese Frage sicher zu entscheiden. — Wenn aber auch tatsächlich der spontane Verlauf der rheumatischen Gelenkerkrankung so häufig ein so rascher und günstiger sein sollte, so bleibt doch der Wert der Stauungsbehandlung wegen ihrer schmerzlindernden Wirkung bestehen, welche die Beschwerden auf ein erträgliches Mass reduziert oder ganz beseitigt und es uns erspart, bei spontan zu rascher Heilung tendierenden Krankheitsfällen ein differentes Medikament wie das Salizyl anzuwenden. — Vielleicht ist allerdings gerade die Schmerzlinderung als ein Zeichen und Teilerscheinung beginnender



Heilung anzusehen, wie dies mit neueren Auffassungen von der Bedeutung des Schmerzes übereinstimmen würde.

Um nun auf die Komplikationen des Gelenkrheumatismus einzugehen, so wurden Pleuritis, akute hämorrhagische Nephritis (unter Aspirin schnell geheilt) u. a. wie sonst beobachtet und geben zu keinen weiteren Bemerkungen Anlass. Näher muss ich auf die Herzkomplikationen eingehen. Ich habe schon darauf hingewiesen, dass nach verschiedentlichen Angaben die Häufigkeit der Herzerkrankungen und der zurückbleibenden Klappenfehler seit Einführung der Salizyltherapie gestiegen sein soll, und dass manche diese Tatsache zugeben, aber ihren Grund nicht in einem ungünstigen Einflusse des Salizyls suchen, sondern in einer im Sinne häufigeren Auftretens von Herzerscheinungen geänderten Verlaufsweise der Erkrankung. Zu dieser Frage bringt unsere Uebersicht über 175 teils mit, teils ohne Salizyl behandelte Gelenkrheumatismen einen vielleicht nicht ganz uninteressanten Beitrag.

Die Häufigkeit der Herzkomplikationen im Ganzen entspricht ungefähr den sonst gemachten Angaben (20—50 pCt.). Unter den 75 Fällen des Jahres 1905/06 finden sich 22 = 29 pCt., unter den 100 Fällen des letzten Jahres 21 = 21 pCt. Da im letzteren schon der Prozentsatz der bei der Aufnahme vorhandenen Herzaffektionen ein viel geringerer war als im Vorjahre, so können wir auch aus der geringeren Zahl der während der Krankenhausbehandlung aufgetretenen Komplikationen (11 : 14,5 pCt.) auf einen Einfluss der hier geübten Behandlungsmethode keinen Schluss ziehen.

Im einzelnen ergeben die auf verschiedene Weise behandelten Krankheitsfälle des Jahres 1906/07 folgende Verhältnisse: bei den nur mit Stauung behandelten traten Herzkomplikationen (während der Krankenhausbehandlung) in 8 pCt. auf, bei den (16) Fällen mit längerem vergeblichen Stauungsversuch keinmal, bei den (16) Fällen mit 2—5tägigem Stauungsversuch und Uebergang zur Salizylbehandlung zweimal, und zwar am 4. bezw. 8. Tage der Salizylbehandlung, bei den von vornherein mit Salizyl behandelten in 26 pCt.

Bei diesen Zahlen ist zu beachten, dass in der letzten Gruppe sich die meisten schweren Fälle befinden, die nicht schon bei der Aufnahme frische Herzaffektionen hatten. Aber trotzdem ist die grosse Differenz von 8 zu 26 pCt. auffallend. Wichtig ist auch, dass bei den gegen Stauung refraktären Fällen bei längerem Versuch keinmal, bei kurzem Versuch nur zweimal (s. Tab. I. 75 u, 81) und auch da erst einige Tage nach Aufgabe der Stauungsbehandlung eine Komplikation auftrat.

Ein günstiger Ablauf der Herzaffektionen war unter Stauungsbehandlung häufiger als unter Salizyltherapie. Im Jahre 1905/06 heilten von den Herzkomplikationen (unter Salizyl oder Antipyrin) ohne Klappenfehler 3 von 22 = 14 pCt., im Jahre 1906/07 6 von 21 = 29 pCt., und zwar unter Stauung 5 von 14 = 36 pCt., unter den Aspirinfällen 1 von 5 = 20 pCt.



Freilich sind gerade bezüglich der Komplikationen unsere Zahlen viel zu klein. Wie weit hier der Zufall mitsprechen kann, geht daraus hervor, dass die Zahl der bei der Aufnahme vorhandenen Herzaffektionen in unserer Behandlungsperiode zufällig eine ausserordentlich kleine war. Immerhin ist die niedrige Ziffer der unter Stauung aufgetretenen Komplikationen und noch mehr ihr günstiger Verlauf zu beachten, der sogar das Gesamtresultat des Jahres gegenüber dem Vorjahre merklich hebt (29 : 14 pCt. Heilungen).

Abgesehen von Störungen durch Komplikationen war die Rekonvaleszenz unserer Patienten stets unbeeinträchtigt. Relapse waren im letzten Jahre etwas häufiger (14 : 12 pCt.), unter den Stauungsfällen seltener als unter den Aspirinfällen (8 : 19 pCt.), bei denen ja die Aspiringaben möglichst eingeschränkt wurden. Versuche, durch Anlegung von Stauungsbinden Relapsen vorzubeugen, hatten nicht das gewünschte Resultat.

Von besonderem Interesse für die Beurteilung einer Gelenkrheumatismustherapie ist noch die Frage der Rezidive. Es ist der Salizyltherapie auch schon der Vorwurf gemacht worden, dass sie den einzelnen Anfall beseitigt, dafür aber eine starke Disposition für erneute Erkrankung hinterlasse. Für ein Urteil darüber ist ein Ueberblick über eine längere Zeit notwendig. Da ich aber fürchten muss, späterhin unsere früheren Patienten gar nicht mehr zu erreichen, habe ich schon jetzt durch eine Umfrage den Versuch einer Statistik gemacht. Berücksichtigt wurden nur Kranke, die vor dem 1. 3. 07 bezw. 06 entlassen waren, und Rezidive, die vor dem 1. 6. 07 bezw. 06 eintraten. Das Ergebnis der leider etwas spärlichen Antworten ist:

1906/07 (38 Antworten) . . .	24 pCt. Rezidive,
nur mit Stauung Behandelte . .	16 pCt. Rezidive,
mit Aspirin Behandelte	46 pCt. Rezidive,
1905/06 (24 Antworten) . . .	12,5 pCt. Rezidive.

Da in beiden Jahrgängen über 60 pCt. der Befragten nicht geantwortet haben, so können die erhaltenen Zahlen in keiner Weise verwertet werden.

Tödlicher Ausgang trat unter den 100 Fällen des Jahres 1906/07 zweimal ein, einmal an schweren Komplikationen, die bei der Aufnahme schon bestanden, einmal an plötzlichem Herzkollaps am dritten Behandlungstage. Auf die 75 Fälle des Jahres 1905/06 kommt ein Todesfall an Komplikationen.

Das Wesentliche unserer Beobachtungen über die Stauungsbehandlung möchte ich im Folgenden zusammenfassen.

Die Stauungsbehandlung wirkt fast ausnahmslos schmerzlindernd. Meist gelingt es durch dieselbe, die Schmerzen in den der Stauung zugänglichen Gelenken in ausreichendem Masse herabzumindern. Eine erhebliche Zahl von Fällen heilt unter Stauungsbehandlung in ungefähr derselben Zeit wie ähnliche Fälle unter Salizylbehandlung (4—20 Tagen).

Ein erfolgloser Versuch der Stauungstherapie dürfte kaum je etwas schaden: die Zahl der gegen Salizyl refraktären Fälle ist unter den zunächst mit Stauung behandelten nicht grösser als unter den von vornherein mit Salizyl behandelten.

Komplikationen scheinen unter Stauungsbehandlung seltener aufzutreten und günstiger zu verlaufen als unter Salizylbehandlung. Eine gelegentliche Verzögerung der Heilung (bei erfolgloser Stauung) erhöht offenbar die Komplikationsgefahr nicht.

In praktischer Beziehung komme ich zu folgenden Schlusssätzen:

Bei den meisten Fällen von akutem Gelenkrheumatismus kann zunächst Stauungsbehandlung versucht werden. — Vertragen Patienten das Liegen der Stauungsbinden nicht, werden vorhandene exzessive Schmerzen durch die Stauungsbinde nicht bald erheblich gemildert oder sind Schulter-, Hüftgelenke oder Wirbelsäule stark beteiligt, so ist Salizylbehandlung geboten. Anfängliche hohe Temperaturen bilden keine Kontraindikation der Stauung.

Dagegen empfiehlt sich auch in Fällen mit mässigem Fieber, wenn dasselbe innerhalb von etwa 5 Tagen der Stauungsbehandlung keine deutliche Tendenz zum Sinken zeigt, Uebergang zum Salizyl. Das Gleiche gilt, wenn die Schmerzen zwar zunächst erheblich nachlassen, aber nach etwa 5tägiger Stauung noch in das Allgemeinbefinden beeinträchtigendem Grade vorhanden sind, ferner für Fälle, wo die Gelenkaffektion in raschem Wechsel von einem Gelenk zum anderen übergeht.

In Fällen, die auf Salizyl usw. nicht reagieren, ist der Versuch mit diesen Medikamenten nicht zu lange auszudehnen, statt dessen Stauung zu versuchen und, wenn durch dieselbe wenigstens hinreichende Schmerzlinderung erzielt wird, fortzusetzen. Nötigenfalls kann dieselbe mit physikalischen Methoden kombiniert werden.

Bei frischer Endokarditis ist möglichst auf Salizyl zu verzichten und Stauung anzuwenden.

Literatur.

1) Badt, Vergleichende Statistik der Salizyl- und indifferenten Behandlung beim akuten Gelenkrheumatismus. Dissertation. Berlin. 1883. — 2) Bamberger, Krankheiten des Herzens. 1857. — 3) Bardenhewer, Die Behandlung der Polyarthr. rheum. mit Salizylsäure. Berl. klin. Wochenschr. 1876. No. 26. — 4) Bondi u. Jacoby, Ueber die Verteilung der Salizylsäure bei normalen und infizierten Tieren. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. 1905. Heft 10/11. — 5) Bosanquet, A contribution to the statistics of rheumatic fever and its complications. 1902. Nach Schmidts Jahrb. 275. p. 258. — 6) Brown, Treatment of rheumathism with Salicylic acid and Salicin. Boston med. and surg. Journ. 1877. Nach Nothnagels Handbuch. — 7) Buss, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1875. S. 276.



— 8) Buss, Berl. klin. Wochenschr. 1876. No. 31. — 9) Diesterweg, Zur Salizylbehandlung des akuten Gelenkrheumatismus. Dtsch. med. Wochenschr. 1879. No. 43. — 10) Fegge, Remarks on the use of the salicylates in acute Rheumatism. The Lancet. 1881. — 11) Fiedler, Statistische Mitteilungen über Rheumatismus articulorum acutus. Arch. d. Heilkunde. 1866. Heft 2. — 12) Grünbaum, Die Technik der Stauungshyperämie. Therapie d. Gegenw. 1905. Heft 3. — 13) Gull u. Sutton, Remarks on the natural history of rheumatic fever. Med. chir. Transactions. 1869. vol. 52. — 14) Gouzée, Nach Nothnagels Handbuch. — 15) Hauffe, 233 Gelenkrheumatiker ohne Salizylpräparate behandelt. Therapie d. Gegenw. 1906. Heft 2. — 16) Lenhartz u. Heineke, Behandlung des akuten Gelenkrheumatismus. Penzoldt u. Stintzings Handbuch d. Ther. inn. Krankh. Bd. V. — 17) Leonhardi-Aster, Jahresber. d. Gesellsch. f. Natur- u. Heilkunde zu Dresden. 1876. S. 12. u. 158. — 18) Leonhardi-Aster, Dtsch. Zeitschr. f. prakt. Medizin. 1876. No. 33. — 19) v. Leube, Spezielle Diagnose der inneren Krankheiten. — 20) Lüthje, Ueber die Einwirkung von Salizylpräparaten auf die Harnwege. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1902. 74, 1 u. 2. — 21) Maclagan, Salizin u. Salizylsäure bei akutem Gelenkrheumatismus. The Lancet. 1879. — 21a) Maclagan, The Treatment of acute Rheumatism by Salicin. The Lancet. 1876. — 22) Pribram, Der akute Gelenkrheumatismus. Nothnagels Handb. Bd. V. — 23) Quincke, Zur Kenntnis der Salizylsäurewirkung. Berl. klin. Wochenschr. 1882. No. 47. — 24) Riess, Zur innerlichen Anwendung der Salizylsäure, insbesondere bei dem akuten Gelenkrheumatismus. Berl. klin. Wochenschr. 1876. No. 7. — 25) Schreyer, Salizylsäure bei Polyarthritis rheumatica. Bayer. ärztl. Intell.-Bl. 1876. No. 21. — 26) Schreyer, Einige Bemerkungen über Rheumatismus acutus. Bayer. ärztl. Intell.-Bl. 1877. No. 6. — 27) Seiler, Jahresber. d. Gesellsch. f. Natur- u. Heilkunde zu Dresden. 1876. S. 12. — 28) Stricker, Ueber die Resultate der Behandlung der Polyarthritis rheum. mit Salizylsäure. Berl. klin. Wochenschr. 1876. No. 1, 2 u. 8. — 29) Stricker, Die Behandlung des akuten Gelenkrheumatismus und des Typhus mit Salizylsäurepräparaten. Dtsch. militärärztl. Zeitschr. 1877. No. 1. — 30) Senator, Die Krankheiten des Bewegungsapparates. v. Ziemssens Handb. d. spez. Pathologie u. Therapie.

VIII.

Aus dem städt. Krankenhause Moabit in Berlin.

Ueber eine neue Methode der quantitativen Pepsinbestimmung und ihre klinische Verwendung.

Von

Dr. **Eugen Solms**, Assistenzarzt.

Schon seit langer Zeit sind Untersuchungen über die Abscheidung und den Nutzen der Salzsäure im menschlichen Magen vorgenommen worden, die zur wesentlichen Förderung der klinischen Diagnose und Therapie dienten. Anders dagegen verhielt es sich mit der Kenntnis der Fermente des Magens. In den siebziger Jahren des vorigen Jahrhunderts erschienen bereits einzelne Methoden der quantitativen Pepsinbestimmungen, denen bald weitere folgten, alle jedoch konnten sich nicht für den klinischen Betrieb Geltung verschaffen, sodass Boas[1]) noch 1903 mit vollem Rechte behaupten konnte, dass praktisch brauchbare und dabei sichere quantitative Pepsinbestimmungen nicht vorhanden wären, und wir uns daher mit approximativen Bestimmungen begnügen müssten.

Es erscheint daher wünschenswert, genaue Aufklärung über den Fermentgehalt des Magens neben der Salzsäure zu erhalten.

In neuester Zeit haben Blum und Fuld[2]) eine neue Methode der Labbestimmung veröffentlicht, mit der sie das Verhalten des menschlichen Magenlabs unter normalen und pathologischen Zuständen untersuchten.

Zu diesen Versuchen gebrauchten sie an Stelle der in ihrer Labfähigkeit so wechselnden Marktmilch ein haltbares Milchmehl, das sie aus dem Auslande beziehen, und welches daher nur mit Weitläufigkeiten zu haben ist, da unsere deutschen Fabrikate nicht den ihnen gestellten Anforderungen entsprachen. Blum und Fuld fanden mit ihrer Methode, dass für das Lab genau das Gleiche gilt wie für die übrigen spezifischen Sekrete des Magens, die Salzsäure und Pepsin, „eine Erhöhung desselben bei Ulkus, Hypersekretion mit Steigerung der Sekretion,

1) Boas, Diagnostik und Therapie der Magenkrankheiten. I. Teil. 1903.

2) Blum und Fuld, Ueber eine neue Methode der Labbestimmung und über das Verhalten des menschlichen Magenlabs unter normal. und pathol. Zuständen. Ewald-Festnummer Berl. klin. Wochenschrift No. 44a. 1905.



eine Verminderung bei Katarrhen und Karzinomen". Jedoch zeigte sich auch kein spezifisches Merkmal für organische Erkrankungen des Magens. Es gelang ihnen in Fällen, wo nach der Mettschen Methode Pepsin fehlte, noch Labferment nachzuweisen, und sie empfehlen ihre Methode wegen der grösseren Genauigkeit und stärkeren Empfindlichkeit der quantitativen Pepsinbestimmung gegenüber. Immerhin erfordert die Labbestimmung wie alle Labmethoden umsichtiges und gewandtes Arbeiten.

Ebenso hat Becker[1]) in der Giessener Klinik über quantitative Labbestimmung gearbeitet und dabei ein dem Blum und Fuldschen verwandtes Verfahren angegeben.

Da es nun in jüngster Zeit wahrscheinlich geworden ist, dass das Pepsin und Labferment eng zusammengehören und ihre Sekretionen durchaus parallel erfolgen [Pawlow[2])], so sind Untersuchungen über die Labwirkung bis zu einem gewissen Grade geeignet, solche über die Pepsinwirkung zu ersetzen.

Auf alle Fälle jedoch ist es wünschenswert, die Pepsinwirkung direkt zu studieren und sie qualitativ und quantitativ zu bestimmen, zumal, wenn eine zuverlässige einfache quantitative Methode zur Verfügung steht.

Auf die alten Methoden von Brücke, Grützner, Jaworski, Hammerschlag, Oppler usw. erübrigt es sich, genauer einzugehen, auch auf die Mettsche und ihre Modifikation nach Nirenstein und Schiff[3]), sowie auf die Volhardsche[4]) Methode.

Alle diese konnten sich, so sehr sie historisch ihre Bedeutung haben, nicht klinisches Bürgerrecht erwerben.

Ich selbst habe für meine Untersuchungen auf Anregung von Herrn Prof. Martin Jacoby[5]) eine von ihm angegebene Methode angewandt, die bei der Verwendung für den menschlichen Magensaft mir durchaus befriedigende Resultate gegeben hat. Und zwar fand Jacoby vor mehreren Jahren bei dem Studium des Rizins, dass eine Lösung desselben in etwa 1 proz. Kochsalzlösung, die infolge der mangelhaft löslichen, dem eigentlichen Toxin beigemengten Eiweisssubstanzen trübe und und undurchsichtig ist, durch Zusatz von Pepsin sehr schnell und vollkommen aufgehellt wurde.

---

1) Becker, Untersuchungen über das Zeitgesetz des menschlichen Labfermentes und dessen quantitative Bestimmung. Hofmeisters Beiträge Bd. 7. 1906.

2) Pawlow und Parastschuk, Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. 42. 1904.

3) Nirenstein und Schiff, Archiv für Verdauungskrankheiten. Bd. 8. H. 6. 1902.

4) Volhard, Ueber eine neue Methode der quantitativen Pepsinbestimmung. Münchner med. Wochenschrift No. 49. 1903.

5) Jacoby, Ueber die Beziehungen der Verdauungswirkung und der Labwirkung. Biochem. Zeitschr. Bd. I. Heft 1 und 2. — Jacoby, Ueber den Nachweis des Pepsins. Arbeiten aus dem pathol. Institute. 1906.



Schon in seiner ersten Veröffentlichung wies Jacoby darauf hin, dass Rizin vielleicht zum Studium und Nachweise des Pepsins im menschlichen Magensafte zu benutzen wäre.

Ich möchte nun diese Methode für den allgemeinen klinischen Betrieb empfehlen, da sie leicht, einfach und genau überall dort anwendbar ist, wo quantitative Pepsinbestimmungen des Magensaftes vorgenommen werden müssen. Die dazu nötigen Reagenzien sind billig hier im Handel zu haben und leicht zugänglich.

Ich gebe jetzt eine genaue Methode der Untersuchung, wie sie sich mir nach vielen gründlichen Versuchen als die beste und genaueste bewährt hat, und ich sie für zweckmässig für den allgemeinen Gebrauch in der Klinik halte. Ich lege besonderen Wert darauf, dass die Methode überall in der genau gleichen Anordnung angewandt wird, damit Vergleichswerte schnell gewonnen werden können, und so die Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des Magens gefördert wird.

Aus diesem Grunde schon kann ich nicht empfehlen, ein im Anschluss an die Methode von Jacoby angegebenes Verfahren von Fuld[1]) anzuwenden.

Zunächst sei hervorgehoben, dass es sich um kein prinzipiell anderes Vorgehen wie bei Jacoby handelt, auch sind aus Fulds bisherigen Mitteilungen keine besonderen Vorzüge dieser Methode zu ersehen.

Fuld benutzt mit Salzsäure versetzte Edestinlösung, bei der festgestellt wird, durch welche Magensaftmenge eine bestimmte Edestinquantität verdaut wird. Die vollkommene Verdauung von Eiweiss zeigt sich, wenn beim Zusetzen von Ammoniak zur Lösung keine ringförmige Trübung mehr entsteht.

Die zur Anwendung des Jacobyschen Verfahrens notwendigen Flüssigkeiten sind eine Rizinlösung und eine $^1/_{10}$ Normalsalzsäurelösung.

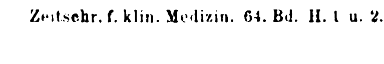
Die Rizinlösung gewinnt man, indem 0,5 g Rizin[2]) in 50 ccm einer 5 proz. Kochsalzlösung aufgelöst und filtriert wird.

Das Filtrat sieht mässig trübe aus, wird jedoch durch Zusetzen von 0,5 ccm $\frac{n}{10}$ Salzsäure milchig getrübt. Die Rizinlösung ist jetzt billig herzustellen, während das Rizin (Merk), das zuerst zur Untersuchung benutzt wurde und schon nach der Auflösung in $1^1/_2$ proz. Kochsalzlösung stark trübe war, sehr teuer und seine weitere Lieferung in Frage gestellt ist.

Die trübe Rizinlösung wird nur durch peptische Fermente aufgehellt bezw. klar. Durch geeignete Versuchsanordnung lässt es sich erreichen, dass die Aufhellung nicht durch irgend welche Nebenumstände erfolgt.

1) Fuld, Münchener med. Wochenschr. No. 29. 1907. Vereinsber.

2) Das Präparat ist von den Vereinigten Chemischen Werken Charlottenburg, Salzufer 16, direkt zu beziehen. 10 g kosten 2 Mk.





Obgleich auch eine Verdünnung mit Aqua destillata bereits hinreichend exakt wäre, nahm ich, um alle Bedenken auszuschliessen, gekochten Magensaft, bei dem jede Fermentwirkung durch Hitze zerstört ist.

Ich komme jetzt zur Technik der Methode.

Den Magensaft gewann ich durch Ausheberung 1 Stunde nach einem Ewald-Boasschen Probefrühstück. Zuerst wurde freie Salzsäure, dann die Gesamtazidität bezw. Milchsäure bestimmt. Je nach dem Ausfall der Untersuchung setzte ich verschiedene Verdünnungen des Magensaftes mit Aqua destillata an. Und zwar nahm ich bei Superaziditäten Verdünnungen des Saftes von 1 : 100 bis 1 : 10 000, während bei Anaziditäten bezw. Subaziditäten Verdünnungen von 1 : 10 bis 1 : 100 gemacht wurden. Bei normalen Mägen wählte ich Verdünnungen von 1 : 100 bis 1 : 1000.

Eine Versuchsreihe bei einem normalen Aziditätsbefund wurde folgendermassen angesetzt.

Mit einer graduierten Pipette füllte ich in 5 Reagenzgläser je 2 ccm der filtrierten Rizinlösung. Dann setzte ich mit einer anderen in jedes Glas 0.5 g $\frac{n}{10}$ HCl hinzu, worauf sämtliche Flüssigkeiten stark trübe wurden. Nun füllte ich in das erste Reagensglas — der Bequemlichkeit und des leichten Verständnisses wegen nummeriere ich dieselben in laufender Reihe — 1 ccm gekochten Magensaftes, in das zweite 0,9, in das dritte 0,8, in das vierte 0,5 und in das fünfte 0 ccm. Dann nahm ich den verdünnten Magensaft, dessen Pepsingehalt ermittelt werden sollte — die Verdünnung ist 1 ccm Saft auf 100 ccm Aqua destillata —, und goss ins Röhrchen 1: 0 ccm, 2: 0,1 ccm, 3: 0,2 ccm, 4: 0,5 ccm, 5: 1,0 ccm davon, so dass mithin in jedem Reagenzglase 3,5 ccm Flüssigkeit vorhanden sind. Dann versah ich die Gläser mit Korkstopfen und stellte sie in den Brutschrank. Nach 3 Stunden wurden dieselben herausgenommen und nachgesehen, bei welcher Verdünnung das Gemisch eine vollkommen klare Lösung darstellt.

Steht ein Brutschrank nicht zur Verfügung, so können die Bestimmungen auch bei Zimmertemperatur ausgeführt werden, natürlich in entsprechend längerem Zeitraume.

Damit man nun bequeme Zahlen hat, die eine leichte Verständigung ermöglichen, nenne ich 100 Pepsineinheiten den Pepsingehalt eines ccm Magensaftes, bei dem nach 3 Stunden Aufenthalt im Brutschrank 1 ccm einer 100 fachen Magensaftverdünnung die Rizinlösung gerade aufhellt. Ich wählte diese Einheit, da nach den mannigfachen Untersuchungen von Mägen mit normalen Aziditäten (40—60) nach 3 Stunden 1 ccm einer Verdünnung von 1:100 gerade vollständig aufklärt.



Ich teilte die Magensäfte nach ihren Aziditätsverhältnissen in normale, fast normale, anazide bezw. subazide und superazide ein. Ich verstehe unter normaler Azidität solche mit Gesamtaziditäten von 40—60 bei reichlichem Vorhandensein von freier Salzsäure (Töpfersche Probe und Congorotreaction +), unter fast normalen solche mit Gesamtaziditäten von 30—40 und 60—70 bei gleichzeitigem Vorhandensein von freier Salzsäure. Was nun unter diesen Werten lag, rechnete ich als An- bezw. Subazidität, mit einbegriffen zwei Magensäfte mit Gesamtazidität von 32 und 34, bei denen keine freie Salzsäure nachzuweisen war; Superazidität fing von 70 an.

Fast sämtliche Untersuchungen sind an Patienten der II. medizinischen Abteilung des Krankenhauses angestellt worden. Die klinischen Beobachtungen wurden von dem dirigierenden Arzte, Herrn Professor G. Klemperer selbständig kontrolliert.

Ich lasse nun eine Tabelle von normalen Magensäften folgen.

Tabelle I.

Lfd. No.	Azidität	Klinische Diagnose	Nach 3 Stunden	Pepsin-einheiten
1	Gesamtazidität = 40 Freie HCl = +	Gastritis acuta.	Röhrchen 5 1 : 100 klar.	100
2	Gesamtazidität = 40 Freie HCl = +	Gastroenteritis acuta.	Röhrchen 5 1 : 100 klar.	100
3	Gesamtazidität = 42 Freie HCl = +	Lues, Neurasthenie.	Röhrchen 4 1 : 200 klar.	200
4	Gesamtazidität = 42 Freie HCl = +	Infiltratio apic. sinistr.	Röhrchen 4 1 : 200 klar.	200
5	Gesamtazidität = 44 Freie HCl = +	Gastritis acuta. cfr. Fall 1.	Röhrchen 4 1 : 200 klar.	200
6	Gesamtazidität = 48 Freie HCl = +	Bandwurm.	Röhrchen 5 1 : 100 klar.	100
7	Gesamtazidität = 50 Freie HCl = +	Lues.	Röhrchen 5 1 : 100 klar.	100
8	Gesamtazidität = 54 Freie HCl = +	Ulcus ventr.	Röhrchen 4 1 : 200 klar.	200
9	Gesamtazidität = 56 Freie HCl = +	Perigastritische Verwachs. Gastroenterostomie.	Röhrchen 5 1 : 100 klar.	100
10	Gesamtazidität = 58 Freie HCl = +	Tabische Krisen.	Röhrchen 5 1 : 100 klar.	100
11	Gesamtazidität = 60 Freie HCl = +	Perigastritische Verwachs. Gastroenterostomie cfr. Fall 9.	Röhrchen 3 1 : 500 klar.	500
12	Gesamtazidität = 60 Freie HCl = +	Gastritis nervosa.	Röhrchen 5 1 : 100 klar.	100

Es zeigt also diese Aufstellung, dass

7 Magensäfte je 100 Pepsineinheiten,
4 „ „ 200 „
1 „ „ 500 „

besitzen. Ich schliesse hieraus, dass sich der Pepsingehalt im normal aziden Magen zwischen 100 und 200 Einheiten bewegt und

rechne daher alle Werte, die in der Grenze von 100—200 Pepsineinheiten liegen, als normale.

Tabelle IIa. (Fast normale Magensäfte.)

Lfd. No.	Azidität	Klinische Diagnose	Nach 3 Stunden	Pepsin-einheiten
1	Gesamtazidität = 30 Freie HCl = +	Gastritis acuta.	Röhrchen 5 1 : 100 klar.	100
2	Gesamtazidität = 30 Freie HCl = +	Lues.	Röhrchen 4 1 : 200 klar.	200
3	Gesamtazidität = 34 Freie HCl = +	Ulcus ventr.	Röhrchen 3 1 : 500 klar.	500
4	Gesamtazidität = 36 Freie HCl = +	Icterus catarrh.	Röhrchen 3 1 : 500 klar.	500
5	Gesamtazidität = 36 Freie HCl = +	Gastritis acuta.	Röhrchen 5 1 : 100 klar.	100
6	Gesamtazidität = 36 Freie HCl = +	Lues. cfr. Fall 2.	Röhrchen 4 1 : 200 klar.	200

Tabelle IIb. (Fast normale Magensäfte.)

Lfd. No.	Azidität	Klinische Diagnose	Nach 3 Stunden	Pepsin-einheiten
1	Gesamtazidität = 64 Freie HCl = +	Gastrosukkorrhoe.	Röhrchen 5 1 : 100 klar.	100
2	Gesamtazidität = 64 Freie HCl = +	Neurasthenia.	Röhrchen 4 1 : 200 klar.	200
3	Gesamtazidität = 66 Freie HCl = +	Gastrosukkorrhoe.	Röhrchen 4 1 : 200 klar.	200
4	Gesamtazidität = 68 Freie HCl = +	Gastroenteritis acuta.	Röhrchen 5 1 : 100 klar.	100
5	Gesamtazidität = 70 Freie HCl = +	Bandwurm.	Röhrchen 5 1 : 100 klar.	100
6	Gesamtazidität = 70 Freie HCl = +	Ulcus ventr.	Röhrchen 5 1 : 100 klar.	100

Auch aus diesen beiden Tabellen ergibt sich dieselbe Schlussfolgerung wie aus Tabelle I.

Anders dagegen beim an- bezw. subaziden Magen.

(Siehe nebenstehende Tabelle.)

Wie aus dieser Zusammenstellung leicht zu ersehen ist, ist der Pepsingehalt stark herabgesetzt. Er schwankt hier je nach Azidität zwischen 10 bis 20 Einheiten, bei manchen sogar lassen sich nur geringste Spuren von Pepsin nachweisen, die mit der Einheit kaum noch messbar sind. Bis jetzt zeigt kein Fall hiervon eine Abweichung, und lässt sich daher mit grosser Sicherheit aus dem verminderten Pepsingehalt ein Rückschluss auf die Aziditätsverhältnisse machen.



Tabelle III.

Lfd. No.	Azidität	Klinische Diagnose	Nach 3 Stunden	Pepsin-einheiten
1	Gesamtazidität = 3 Freie HCl = 0 Milchsäure = 0	Arteriosklerose Gastritis atrophicans.	1 : 10, trübe.	Unter 10
2	Gesamtazidität = 4 Freie HCl = 0 Milchsäure = 0	Arteriosklerose, Gastritis atrophicans.	1:10, unvollkommen geklärt.	Fast 10
3	Gesamtazidität = 4 Freie HCl = 0 Milchsäure = 0	Perniziöse Anämie.	1 : 10, trübe.	Unter 10
4	Gesamtazidität = 5 Freie HCl = 0 Milchsäure = 0	Perniziöse Anämie.	1 . 10, klar.	10
5	Gesamtazidität = 5 Freie HCl = 0 Milchsäure = 0	Perniziöse Anämie.	1 : 10, trübe.	Unter 10
6	Gesamtazidität = 6 Freie HCl = 0 Milchsäure = 0	Carcinoma vesic. fell. (Obduktion.)	1:10, unvollkommen geklärt.	Fast 10
7	Gesamtazidität = 6 Freie HCl = 0 Milchsäure = +	Perniziöse Anämie.	1 : 10, trübe.	Unter 10
8	Gesamtazidität = 6 Freie HCl = 0 Milchsäure = +	Perniziöse Anämie.	1:10, unvollkommen geklärt.	Fast 10
9	Gesamtazidität = 6 Freie HCl = 0 Milchsäure = 0	Unfallsneurose.	1:10, unvollkommen geklärt.	Fast 10
10	Gesamtazidität = 6 Freie HCl = 0 Milchsäure = 0	Gastritis atrophicans. cfr. Fall 2.	1:10, unvollkommen geklärt.	Fast 10
11	Gesamtazidität = 6 Freie HCl = 0 Milchsäure = 0	Carcinoma ventriculi. (Später Operation.)	1 : 10, trübe.	Unter 10
12	Gesamtazidität = 7 Freie HCl = 0 Milchsäure = 0	Gastritis atrophicans. cfr. Fall 1.	1 : 10, trübe.	Unter 10
13	Gesamtazidität = 10 Freie HCl = 0 Milchsäure = 0	Arteriosklerose, Nephritis chron. interst.	1 : 10, trübe.	Unter 10
14	Gesamtazidität = 12 Freie HCl = 0 Milchsäure = +	Pylorusstenose infolge Karzinom. (Später Operation.)	1 : 10, trübe.	Unter 10
15	Gesamtazidität = 16 Freie HCl = 0 Milchsäure = +	Carcinoma ventr. et uteri.	1 : 20, klar.	20
16	Gesamtazidität = 16 Freie HCl = 0 Milchsäure = 0	Carcinoma ventriculi.	1 : 10, klar.	10
17	Gesamtazidität = 23 Freie HCl = 0 Milchsäure = +	Carcinoma ventr.	1 : 10, klar.	10
18	Gesamtazidität = 28 Freie HCl = in Spuren +	Hysterie.	1 : 10, trübe.	Unter 10
19	Gesamtazidität = 32 Freie HCl = 0 Milchsäure = 0	Carcinoma vesicae felleae.	1 : 20, klar.	20
20	Gesamtazidität = 34 Freie HCl = 0 Milchsäure = 0	Morbus Addisonii. (Obduktion.)	1 : 20, klar.	20

Tabelle IV.

Lfd. No.	Azidität	Klinische Diagnose	Nach 3 Stunden	Pepsin-einheiten
1	Gesamtazidität = 72 Freie HCl = 40	Unfallsneurose.	Röhrchen 5 1 : 100 klar.	100
2	Gesamtazidität = 72 Freie HCl = +	Gastritis acuta.	Röhrchen 5 1 : 100 klar.	100
3	Gesamtazidität = 80 Freie HCl = +	Gastrosukkorrhoe.	Röhrchen 4 1 : 200 klar.	200
4	Gesamtazidität = 81 Freie HCl = 56	Ulcus ventr.	Röhrchen 5 1 : 100 nicht ganz klar.	Fast 100
5	Gesamtazidität = 82 Freie HCl = +	Ulcus ventr.	Röhrchen 4 1 : 200 klar.	200
6	Gesamtazidität = 84 Freie HCl = +	Ulcus ventr. chronic.	Röhrchen 3 1 : 500 klar.	500
7	Gesamtazidität = 84 Freie HCl = 60	Ulcus ventr.	Röhrchen 4 1 : 200 klar.	200
8	Gesamtazidität = 86 Freie HCl = 66	Gastrosukkorrhoe.	Röhrchen 4 1 : 200 klar.	200
9	Gesamtazidität = 92 Freie HCl = 56	Muskelrheumatismus. Pyrosis.	Röhrchen 5 1 : 100 klar.	100
10	Gesamtazidität = 92 Freie HCl = 66	Ulcus ventr.	Röhrchen 4 1 : 200 klar.	200
11	Gesamtazidität = 99 Freie HCl = 78	Gastrosukkorrhoe. cfr. Fall 3.	Röhrchen 4 1 : 200	200
12	Gesamtazidität = 100 Freie HCl = 64	Ulcus ventr.	Röhrchen 4 1 : 200 klar.	200
13	Gesamtazidität = 100 Freie HCl = 70	Ulcus ventr.	Röhrchen 2 1 : 1000 klar.	1000

Wenn man diese Tabelle durchsieht, so fällt sofort auf, dass sich trotz erhöhter Salzsäurewerte keine besondere Erhöhung der Pepsineinheiten zeigt. Zwar finden wir bei einem Patienten 1000 Einheiten und bei einem anderen 500 Einheiten, Zahlen jedoch, die wir auch je einmal bei einem normalen und einem fast normalen Magen erhoben. Hier also geht mit der erhöhten Salzsäureabsonderung keine erhöhte Pepsinsekretion Hand in Hand.

Betrachten wir uns diese Tabellen vom klinischen Standpunkte und fragen wir uns, ob mit Hülfe dieser neuen Methode eine wesentliche Erleichterung der Diagnostik der Magenkrankheiten gegeben ist, so müssen wir antworten, dass vorläufig noch kein abschliessendes Urteil weder über den diagnostischen noch über den therapeutischen Wert derselben abzugeben ist. Ich habe bisher alle mir zugänglichen Fälle untersucht und setze diese Prüfungen fort. Allmählich wird sich dann herausstellen, ob nicht diagnostisch noch andere Gesichtspunkte zu erhalten sind. Zu meinen bisherigen Untersuchungen bediente ich mich der Magensäfte gerade so, wie es die klinische Beobachtung erforderte, und war mithin ganz auf den Zufall angewiesen.

Von Magenerkrankungen habe ich bisher 5 Magenkarzinome, mehrere akute Gastritiden usw. untersucht. Ferner zog ich 5 perniziöse Anämieen

in den Bereich meiner Beobachtungen und fand bei

3 bedeutend weniger wie 10 Pepsineinheiten,
1 fast 10 Pepsineinheiten,
1 gerade 10 „

Ein Patient starb; durch die Sektion wurde konstatiert, dass der Magen makroskopisch vollständige Anadenie, mikroskopisch dagegen nur noch vereinzelte Drüsen aufwies.

Reichlicher standen mir Fälle von Magengeschwür zur Verfügung. Unter diesen 10 zeigten

1 — 1000 Pepsineinheiten
2 — 500 „
5 — 200 „
1 — 100 „
1 nicht ganz 100 „

Es überschritt also der Pepsingehalt bei 3 Fällen die normale Grenze, während die Mehrzahl normale Pepsineinheiten zeigte.

Auch bei 2 Fällen von Hypersekretion (Gastrosukkorrhoe) wurden je 200 Einheiten, also keine Abweichungen vom gewöhnlichen Gehalt an Pepsin nachgewiesen.

Interessante Befunde konnte ich ferner bei 2 Karzinomen der Gallenblase erheben. Bei beiden war bedeutende Herabsetzung des Pepsingehaltes (20 und weniger wie 10 Einheiten); bei letzterem ergab die Obduktion starken Drüsenschwund des Magens.

Auch bei einer schweren Pylorusstenose infolge Karzinom mit sehr reichlicher Milchsäureproduktion, bei einem Morb. Addisonii (normaler Drüsengehalt des Magens laut Sektionsbefund) und bei mehreren atrophischen Gastritiden war der Pepsingehalt sehr stark vermindert, gleichfalls bei den 4 übrigen Karzinomen des Magens.

Es hat sich also bei Erkrankungen mit herabgesetzter Salzsäuresekretion auch die Pepsinproduktion als niedriger erwiesen, während umgekehrt bei Hyperchlorhydrie nur selten Vermehrung des Pepsingehalts nachzuweisen war.

Schlussbemerkungen von Professor Martin Jacoby.

Der Vortrag von Fuld und die sich daran schliessenden Diskussionen nötigen mich zu folgender Erklärung: In meinen über ein Jahr zurückliegenden Publikationen (Arbeiten aus dem Patholog. Institut und Biochem. Zeitschr. Bd. I. 1906) habe ich bereits mitgeteilt, dass ich meine Methode für die Untersuchung des Magensaftes zu verwerten beabsichtige, und dass ich mit Versuchen beschäftigt bin, das Rizin evtl. durch andere Eiweisskörper zu ersetzen. Selbstverständlich habe ich, da ich mit Pflanzeneiweiss meine Resultate erhalten hatte, und mir wie jedem Fach-



mann das Edestin als kristallisierter Eiweisskörper bekannt war, auch an das Edestin gedacht. Ich will übrigens nicht verschweigen, dass der tatsächliche Gewinn bei der Verwertung einer kristallisierten Substanz bei Stoffen wie Eiweiss auch bei wissenschaftlichen Studien nicht sehr hoch veranschlagt werden kann, wie jeder zugeben wird, der die Eiweissliteratur des letzten Jahrzehnts kennt. Für praktische Zwecke ist jedenfalls ein solcher Vorzug überhaupt nicht zuzugeben.

Vor etwa 8—9 Monaten habe ich Verdauungsversuche mit dem Edestin begonnen, bald dann Herrn Fuld, der sich für den Fortgang meiner Arbeiten interessierte, berichtet, dass das Edestin mir für Pepsinversuche nicht bequem sei, weil es in Säure sich löst. Auf sein Ersuchen überliess ich Herrn Fuld damals Edestin. Ich weiss nicht, wann er damit Verdauungsversuche begonnen hat. Auf keinen Fall hat er mir zu jener Zeit diese Absicht mitgeteilt, und ich habe ihn auch danach nicht gefragt, weil ich bisher niemals beim Ueberlassen von Präparaten nach dem Zweck der Verwertung zu fragen pflegte.

Nachdem die Versuche des Herrn Kollegen Solms im Laufe der Monate bis zum Abschluss gediehen waren, besuchte mich eines Tages Herr Fuld im Laboratorium. Ich demonstrierte ihm alles, was wir zu zeigen hatten, auch die Methode der Pepsin-Momentprobe, die ich, wie ich ihm erzählte, zum Zwecke der Demonstration in einem medizinischen Verein mir ausgedacht hatte. Die anwesenden Herren gewannen den Eindruck, dass diese Demonstration als etwas Neues ihn sehr interessierte. Bei diesem Besuche berichtete dann Herr Fuld, dass man auch mit dem Edestin Verdauungsversuche für praktische Zwecke machen könne, und dass „er mir Konkurrenz machen wolle". Ich habe und musste nach der ganzen Sachlage — speziell in Anbetracht unserer freundschaftlichen Beziehungen — das als einen Scherz auffassen.

Um nicht missverstanden zu werden, möchte ich hier etwas betonen, was ich später Herrn Fuld schon dargelegt und zum Teil auch in der Diskussion in der Medizinischen Gesellschaft vertreten habe. Wissenschaftlich ist es gewiss wünschenswert, möglichst viele Methoden für ein und denselben Zweck zu besitzen, und ich bin nicht naiv genug, um mich gegen die Veröffentlichung von wissenschaftlichen Konkurrenzmethoden zu wenden. Aber praktisch ist es vorteilhafter, wenn mit einer guten Methode gearbeitet wird, damit Vergleichswerte erhalten werden.

Einige Tage nach seinem Besuch hat dann Herr Fuld im Verein für innere Medizin, ohne mich davon zu benachrichtigen und in meiner Abwesenheit, seine Methode vor der Tagesordnung demonstriert und sie als einen Fortschritt hingestellt. Herr Georg Klemperer war dann zwei Tage später in der Medizinischen Gesellschaft so freundlich, mein Verfahren zu demonstrieren und hat empfohlen, es anstatt der „Fuldschen Modifikation" anzuwenden. Herr Fuld hat dann anscheinend in dieser Dar-



stellung den Vorwurf des Plagiats gesehen, eine Auffassung, die ich aus Herrn Klemperers Rede nicht entnommen habe, wie aus meinen ruhig gehaltenen Diskussionsbemerkungen hervorgeht.

Um so mehr aber muss ich mit aller Schärfe aufrecht erhalten, dass das Fuldsche Verfahren eine Modifikation darstellt. Ich bestimme, wie stark eine Fermentlösung verdünnt sein muss, um eine trübe Eiweisslösung zu klären, Herr Fuld macht die Eiweisslösung zunächst klar und stellt fest, wie stark eine Fermentlösung verdünnt sein muss, damit die Eiweisslösung nach einer bestimmten Zeit nicht mehr getrübt werden kann. Wenn das keine Modifikation ist, dann weiss ich nicht, was damit bezeichnet werden soll. Herr Fuld hat aber die Situation verschoben, indem er aus dem Ausdruck „Modifikation" nicht, wie üblich, die Bezeichnung einer unwesentlichen Aenderung, sondern die Bezeichnung einer moralisch nicht einwandfreien Aenderung der Methode herausliest.



IX.

Zu Th. Bourmoff und Th. Brugsch: „Das neutrophile Blutbild bei Infektionskrankheiten“.

(Diese Zeitschrift, 63. Band, 5. u. 6. Heft, 1907.)

Von

Professor Dr. **J. Arneth,** Münster i. W.

Zur genannten Arbeit der beiden Autoren habe ich folgende Bemerkungen zu machen:

Die Autoren haben 27 Fälle, über die in der Arbeit genauere Angaben enthalten sind, untersucht. Von diesen scheiden von vornherein 4 Fälle (ca. 15 pCt.; 3 Gichtfälle und 1 Bleikolik) aus, bleiben also 23. Dazu kommt dann noch eine Tabelle über 9 Tuberkulosefälle, bei denen aber die zur genaueren Beurteilung nötigen ausführlicheren Krankengeschichtenangaben fehlen; diese 9 Fälle sollen demnächst von Bourmoff in einer Dissertation verarbeitet werden. Ihre Besprechung wäre also bis dahin zu verschieben.

Sehen wir uns die in der vorliegenden Arbeit ausführlicher behandelten 23 Fälle im Einzelnen an, so ergibt sich folgendes (nach den eigenen Angaben der Autoren):

Tetanus.

Fall 5 mit im Ganzen 2 Blutuntersuchungen.

Die erstmalige Blutuntersuchung fand 14 Tage nach Ausbruch des Tetanus statt und nachdem bereits 2000 J.E. voll injiziert waren, zu einer Zeit, wo vermerkt ist: „Temperatur fällt ab“.

Die 2. Blutuntersuchung 5 Tage später.

Der Fall, in dem 14 Tage nach Trismusbeginn die erste Blutuntersuchung zur Ausführung kam, in einem Zeitpunkt, in dem nach der Krankengeschichte die Genesung wohl schon einsetzte, dürfte daher für die Beurteilung des neutrophilen Blutbildes beim Tetanus sehr wenig geeignet sein. Dass sich bei einem vorausgegangenen 14tägigen schweren Verlauf Momente allerlei Art hinzugesellen können, die in jedem Falle in ihrer speziellen Wirkung auf das neutrophile Blutbild wieder besonders beurteilt werden müssen, ist ohne weiteres klar. Der Patient der Autoren musste z. B. immer katheterisiert werden und hatte Injektionen erhalten. Diese Momente können unter Umständen an sich schon eine Verschiebung des Blutbildes bewirken.

Befunde bei beginnender Genesung dürfen ohnedies überhaupt nur dann verwendet werden, wenn genügend zahlreiche Untersuchungen während des Verlaufes vorliegen.



Scharlach.

Fall **6** mit 3 Untersuchungen.

1. Untersuchung — 12 Tage nach Exanthemeruptionsbeginn. Dem entsprechen auch die Angaben der Krankengeschichte zur Zeit der ersten Blutuntersuchung: „Patient steht auf; Temperatur normal. Wohlbefinden".

2. u. 3. Untersuchung: 4 bezw. 7 Tage später.

7. Fall mit 2 Blutuntersuchungen.

1. Untersuchung — 2 Tage nach Eruption, zu einer Zeit, wo verzeichnet ist: „Exantheme verschwinden zum grössten Teil; Temperatur bleibt zwischen 37,5 und 37,8°".

2. Untersuchung 3 Tage nach der ersten.

Patient stirbt 14 Tage später, nachdem eine starke Nephritis aufgetreten war.

Bei der ersten Untersuchung fanden sich, trotzdem das Exanthem schon im Verschwinden war, noch 86 pCt. Zellen der 1. + 2. Klasse und bei der zweiten (noch vor Nephritishinzutreten) 82 pCt.; es sind das also schwere Veränderungen.

Dies ist gewiss kein Zufall: der Fall zeigt die schwersten Veränderungen des Blutbildes unter den sämtlichen 23 Fällen der Autoren und dies zu einer Zeit, wo wohl noch niemand an einen schliesslich tödlichen Ausgang bei dem 21jährigen Manne gedacht hätte.

Damit ist der prognostische Wert unserer Methode in diesem Falle genügend charakterisiert.

Ich könnte eine grössere Reihe ähnlich gelagerter Fälle aus meinen eigenen Untersuchungen und den vorliegenden Nachprüfungen aufführen. (Siehe übrigens auch die Bemerkungen zu Fall 9 und auch 27.)

8. Fall mit 3 Untersuchungen.

1. Untersuchung — 6 Tage nach Eruption, zu einer Zeit, wo verzeichnet ist: „Temperatur ist stufenförmig abgefallen, Wohlbefinden." 3 Tage vorher waren die Exantheme zum grossen Teile schon verschwunden.

2. u. 3. Untersuchung 4 bezw. 7 Tage nach der ersten.

Auf Grund dieser Untersuchungen, von denen keine einzige auf der Höhe der eigentlichen Scharlacherkrankung ausgeführt wurde, dürfte es wohl nicht möglich sein, sich ein Urteil über die eigentliche Beeinflussung des neutrophilen Blutbildes durch den Scharlach zu bilden, wie es die Autoren schliesslich getan haben. Ihre Untersuchungen treffen vielmehr nur für die Rekonvaleszenz zu. Die Bedeutung des 7. Falles ist oben gewürdigt.

Erysipel.

9. Fall mit 3 Untersuchungen.

1. Untersuchung 4 Tage nach Beginn, zu einer Zeit, wo das Erysipel keine Fortschritte mehr gemacht hat.

2. u 3. Untersuchung 1 bezw. 5 Tage nach der ersten.

Bemerkt sei, dass die 3. Untersuchung eine beträchtliche Verschlechterung im Vergleiche zur 2. ergab; es ist dies wohl kaum ein Zufall, denn wir ersehen aus der Krankengeschichte, dass am nächsten Tage unvermittelt ein isolierter Schüttelfrost mit 40,0° eintrat. Also Aehnliches wie im 7. Falle.

Der **10.** Fall mit nur einer Untersuchung muss wohl gänzlich ausscheiden, da Kombination mit ausgedehnter Lungentuberkulose und Otitis media (Sektion: Kavernen; Leptomeningitis purulenta) vorlag. Ueberdies bestand auch in diesem Falle das Erysipel schon etwa 5 Tage vor der ersten Untersuchung.



11. Fall mit nur einer Untersuchung, zu einer Zeit, wo verzeichnet ist: „Rötung und Schwellung zurückgegangen und normale Temperatur."

12. Fall mit 2 Untersuchungen.

1. Untersuchung 8 Tage nach Erysipelbeginn, zu einer Zeit, wo verzeichnet ist: „Temperatur gefallen, andauerndes Wohlbefinden".

2. Untersuchung 2 Tage später.

13. Fall mit 2 Untersuchungen.

1. Untersuchung, nachdem das Erysipel etwa 1 Monat lang bestanden, zu einer Zeit, wo „kein Fieber mehr".

2. Untersuchung: 2 Tage später bei „Wohlbefinden".

Es dürfte wohl nicht möglich sein, auf Grund der angeführten Untersuchungen ein Urteil über die Veränderungen des neutrophilen Blutbildes beim Erysipel abzugeben, da keine einzige Untersuchung — auch bei Fall 9 nicht — auf der vollen Höhe der Erkrankung und von Anfang an ausgeführt wurde. Die Untersuchungen der Autoren bezüglich des Erysipels lassen nur eine Anwendung auf den Zustand in der vollen Rekonvaleszenz bezw. bei schon eintretender Besserung zu.

Was den Fall 10 mit seiner eitrigen Meningitis anlangt, so haben die Autoren nur einmal, und zwar 9 Tage vor dem Tode, eine Untersuchung ausgeführt; wie die Autoren dazu kommen, in diesem Zeitpunkte, wo die eitrige, wohl die unmittelbare Todesursache abgebende Meningitis augenscheinlich noch gar nicht bestand, schon aus dem Blutbilde prognostische Schlüsse ziehen zu wollen, ist nicht verständlich.

Rheumatismus.

14. Fall mit nur einer Untersuchung (leichter Fall, anfangs nur geringes Fieber), zu einer Zeit, wo „kein Fieber" mehr, „Beweglichkeit der Gelenke erleichtert, Schmerzen nachgelassen".

15. Fall mit nur einer Untersuchung, zu einer Zeit, wo die „Temperatur abgefallen, Gelenkschmerzen nachgelassen", nachdem 6,0—10,0 Acid. salicylic. täglich gegeben worden war. (Am richtigsten dürften eigentlich nur unbehandelte Fälle verwendet werden. D. Verf.)

16. Fall mit nur einer Untersuchung. Dieser Fall von Tripperrheumatismus (chronische Harnröhrengonorrhoe) dürfte wohl überhaupt hier ausscheiden müssen. Uebrigens war er zurzeit der Untersuchung fieberlos und die Gelenkschwellung bestand schon 8 Tage lang; auch ist ein Blasenkatarrh verzeichnet.

Nach dieser Sachlage der untersuchten Fälle ist es verständlich, dass die Autoren selbst erklären: „Wie das neutrophile Blutbild auf der Höhe des Gelenkrheumatismus sich verhält, können unsere Fälle allerdings nicht demonstrieren." Es können ihre Untersuchungen aber auch keinen hohen Wert für die Rekonvaleszenz beanspruchen. Wie gering dieser sein muss, geht daraus hervor, dass immer nur je 1 Untersuchung in je 1 Fall ausgeführt wurde.

Pneumonie.

17. Fall mit 4 Untersuchungen.

1. Untersuchung 4 Tage nach initialem Schüttelfrost; am folgenden Tage nach dieser 1. Untersuchung fieberfrei; 4 Tage später eine Remission.

2., 3. u. 4. Untersuchung bei normaler Temperatur.



18. Fall mit 3 Untersuchungen.

Fall einer atypischen Pneumonie; alle Untersuchungen wurden bei normaler Temperatur gemacht.

19. Fall mit nur einer Untersuchung 6 Tage nach dem Initialschüttelfrost, zu einer Zeit, wo „Temperatur abfällt". Uebrigens Influenzapneumonie bei 61jährigem Manne.

Es dürfte wohl nicht möglich sein, auf Grund der angeführten Untersuchungen ein Urteil über die Veränderungen des neutrophilen Blutbildes bei der Pneumonie abzugeben, wie es die Autoren am Schlusse ihrer Fälle tun.

Ihre Fälle erlauben deswegen kein Urteil über die Veränderungen des neutrophilen Blutbildes auf der vollen Höhe der Erkrankung, weil sie keine einzige Untersuchung in diesem Zeitpunkte zur Ausführung brachten, sondern nur zurzeit der sich einstellenden Besserung, bezw. in der vollen Rekonvaleszenz. Uebrigens sind 2 der untersuchten Fälle nach den Angaben der Autoren Influenzapneumonien.

Bronchitis, Influenza, Schnupfen.

20. Fall mit 4 Untersuchungen. Die Diagnose der Autoren lautet: Influenza? (mit Fragezeichen. D. Verf.). Der Patient war übrigens schon seit 3—4 Wochen krank, hatte zur Zeit der 1. Blutuntersuchung „Rötung am weichen Gaumen und im Gesicht" und „Temperatur abends 37,5°.

21. Fall mit 2 Blutuntersuchungen. Influenza.

1. Blutuntersuchung zu einer Zeit, wo „geringes Fieber; andauerndes Wohlbefinden". Patient ist in wenigen Tagen geheilt entlassen.

2. Untersuchung: „Kein Fieber", 6 Tage nach der ersten.

22. Fall mit nur einer Untersuchung. Chronische Bronchitis.

Blutuntersuchung zur Zeit, wo: „Keine Temperaturerhöhung, Wohlbefinden". Ueber den wichtigsten Punkt, die Art und Menge des Sputums, fehlt jegliche Angabe. Ausserdem Komplikation mit Chlorose (65 pCt. Hb; 3500000 Erythrozyten).

23. Fall mit nur einer Blutuntersuchung. Schnupfen, der zur Zeit der Untersuchung schon 3 Tage bestanden hatte.

24. Fall mit nur einer Untersuchung. Schnupfen. Ueber den Zeitpunkt der Untersuchung vom Beginn der Krankheit ab ist aus der Krankengeschichte kein genauer Anhaltspunkt zu gewinnen. Am Tage der Untersuchung: „Fieber bis 38,0°".

Auch in allen diesen Fällen ist demnach der richtige Zeitpunkt für zweckentsprechende Untersuchungen nicht eingehalten worden, bezw. es sind die Fälle nicht genügend, wie es für ihre Beurteilung doch notwendig wäre, in den Krankengeschichten charakterisiert.

Wir müssen demnach auch hier wiederholen, dass es unmöglich sein dürfte, aus den vorliegenden Untersuchungen der Autoren zutreffende Schlüsse bezüglich der Veränderungen des neutrophilen Blutbildes auf der Höhe der in Frage stehenden Erkrankungen zu ziehen. Es handelt sich nur um Befunde bei sich einstellender Besserung bezw. in der Rekonvaleszenz.

Zum Fall 20 sei übrigens bemerkt, dass sich die Verschlechterung des Blutbildes am 2. 2. 07 und die plötzliche Temperatursteigerung auf 40,8 vorher wiederum wohl zusammenbringen liessen (vgl. oben Fall 7 und 9).



Angina, Diphtherie.

25. Fall (Angina) mit nur einer Untersuchung zu einer Zeit, wo: „Temperatur normal, andauerndes Wohlbefinden, Schwellung der Drüsen geht zurück."

26. Fall (Diphtherie) mit nur einer Blutuntersuchung 23 Tage nach Beginn der Erkrankung und 4 Tage vor der Entlassung, zu einer Zeit, wo natürlich: „Wohlbefinden, kein Fieber".

27. Fall (Angina). Der Fall war meiner Ansicht wenig geeignet zur Untersuchung, da 8 Tage vor der Untersuchung eine wohl ebenfalls kokkogene Infektion (Phlegmone des Unterschenkels) durch den Körper gegangen war. Das Ausbleiben der Blutbildveränderung und das alleinige Eintreten einer Leukozytenvermehrung (Isonormozytose) liesse sich übrigens im Hinblick auf die vorher durchgemachte verwandte Infektion meiner Ansicht nach — im Gegensatze zu der der beiden Autoren — sogar sehr wohl erklären.

Aus den vorstehenden Angaben ist ebenfalls wieder ersichtlich, dass die ausgewählten Fälle der Autoren sehr wenig geeignet waren, um an ihnen massgebende Untersuchungen nach der in Frage stehenden Richtung bei dieser Gruppe von Infektionskrankheiten anstellen zu können.

Tuberkulose.

Ueber die 9 untersuchten Fälle ist von den Autoren nur kurz in einer Tabelle berichtet; sie sollen, wie schon erwähnt, von Bourmoff n einer Dissertation verarbeitet werden.

Es ist wohl ohne weiteres einleuchtend, dass die Autoren bei der 'uberkulose nicht leicht einen Fehler, weder in der Auswahl der Fälle, och in dem Zeitpunkte der Untersuchungen machen konnten. Daher ist s auch nicht verwunderlich, dass sie objektiv die gleichen Befunde wie ich — soweit sich das jetzt schon nach den kurzen Tabellenangaben beurteilen lässt — bei der Lungentuberkulose erhoben haben. Sie schreiben:

„Dass sich in fast allen Fällen eine stärkere Verschiebung des neutrophilen Blutbildes nach links findet, die aber nicht parallel dem Grade der Erkrankung und dem Verlaufe der Erkrankung geht."

Ob der zweite Teil ihrer Bemerkung berechtigt ist, wird erst an Hand der ausführlichen Publikation Bourmoffs beurteilt werden können.

Abgesehen von den Tuberkulosefällen, über die wir also noch nicht diskutieren können, ist demnach zusammenfassend zu sagen, dass die gesamten Untersuchungen der Autoren den nach dem Wortlaut der Uebersicht ihrer Arbeit: „Das neutrophile Blutbild bei Infektionskrankheiten" an dieselben zu stellenden Anforderungen nicht entsprechen, da entweder nur gebesserte, in der Mehrzahl aber Rekonvaleszentenfälle untersucht wurden. Einige Fälle waren überhaupt nicht zur Untersuchung geeignet. Wir können daher natürlich die Untersuchungen der Autoren nicht als eigentliche Nachprüfungen unserer eigenen Untersuchungen[1]) anerkennen.

1) Die neutrophilen weissen Blutkörperchen bei Infektionskrankheiten. Fischer, Jena 1904, u. Münch. med. Wochenschr. No. 25. 1905.

Dagegen stimmen ihre Resultate vollkommen mit den unsrigen überein, wenn wir ihre Fälle als das, was sie in Wirklichkeit sind, nämlich als fast ausschliesslich im Stadium der Rekonvaleszenz sich befindliche betrachten (die getrennt später eventuell zu behandelnden Tuberkulosefälle immer ausgenommen).

Wenn wir aus unseren eigenen Beispielen die Blutbefunde aus den Perioden der Rekonvaleszenz herausschreiben und zusammenstellen würden, so würden wir, wie es die Autoren auf S. 506 bezüglich ihrer Resultate tun, unsere Befunde in genau den gleichen Schlusssatz zusammenfassen müssen:

„Bei einer Reihe schwererer Infektionen, so bei der Tuberkulose, [beim Scharlach], bei der Pneumonie, beim Erysipel [und Tetanus] ist, nach unseren Untersuchungen, eine Verschiebung des neutrophilen Blutbildes nach links [im Sinne Arneths] zu finden, die durch nicht sehr grosse, immerhin doch deutliche Unterschiede in der Bevölkerung der ersten Klassen bedingt ist." 1)

Es ist dies ganz natürlich und selbstverständlich! Denn wenn, wie ich gezeigt habe und bereits zahlreiche Autoren bestätigt haben, auf der Höhe der betreffenden Infektionskrankheiten (nicht aller und nicht aller gleich stark) die schwerste Blutbildschädigung bestanden hat, späterhin dagegen nach kompletter Genesung wieder das auch von den Autoren anerkannte normale Blutbild anzutreffen ist, so muss in der Mitte zwischen beiden Extremen — und das ist eben in den Zeiten der Rekonvaleszenz — ein mittlerer Grad von „Verschiebung nach links" mit zwingender Notwendigkeit bestehen!

Ich hätte also nach dieser Richtung sogar Grund, den beiden Autoren für die Bestätigung meiner zahlreichen Befunde Dank zu wissen.

Ich könnte auch die Resultate von B. und Br. als eine Bestätigung des von mir ausgesprochenen Satzes, den sie selbst auf S. 493 zitieren, betrachten:

„Darum ergeben sich auch eventuell aus dem Blutbefunde wichtige Schlüsse für die Dauer der Rekonvaleszenz, denn solange das normale Verhalten des Blutbildes nicht wieder hergestellt ist, kann von einer Gesundung nicht die Rede sein."

Wie von mir im Juli 1906 (Deutsch. Arch. f. klin. Medizin. 87. Bd. S. 228) ausdrücklich verlangt wurde, dürfte es nicht angängig sein, nur eine einmalige Untersuchung in jedem einzelnen Falle auszuführen.

Unter den 27 Fällen der Autoren ist dagegen in nicht weniger als 16 nur eine solche einmalige Feststellung des Blutbildes vorgenommen worden. Der Wert dieser Untersuchungen ist damit natürlich ausserordentlich verringert, zumal, wie bereits erwähnt, in der Rekonvaleszenz ja oft verschiedene Momente, die mit der eigentlichen Krankheit an sich nichts zu tun haben, wie Komplikationen usw., zu berücksichtigen sind.

1) Die beiden ersten eingeklammerten Partien stehen im Original nicht in Klammern. Scharlach habe ich nicht untersucht und Tetanus nicht nach vorausgegangenem bereits 14 tägigen Verlauf.



Die Autoren hätten unbedingt in reihen- und planmässigen Untersuchungen, und zwar unter sorgfältiger Auswahl der geeigneten Fälle — möglichst vom ersten Beginn bis zur vollen Genesung — bei ihren Nachprüfungen vorgehen müssen.

Es ist mein gutes Recht, dies zu verlangen, nachdem ich diese Desiderate schon vor Beginn (nach den Daten der Krankengeschichten Ende 1906) ihrer Untersuchungen mehrmals eigens hervorgehoben hatte.

Die anderen Autoren, die dies getan haben, die zum Teil sogar in die Lage kamen, schon im Stadium der Inkubation zu untersuchen, sind denn auch zu einer weitgehenden Bestätigung meiner Befunde gekommen.

Die beiden Autoren haben in allen ihren Fällen neben Bestimmung der Gesamtleukozytenzahl immer auch Teilzählungen der einzelnen Leukozytenarten (von je ca. 300 Exemplaren) vorgenommen.

Wie wenig mit derartigen mühsamen, bis jetzt allerdings fast allein gebräuchlich gewesenen quantitativen Methoden zu erreichen ist, beweist wiederum einmal die Tatsache, dass die Autoren auch nicht eine einzige Schlussfolgerung aus ihren mühsamen Feststellungen gezogen haben, ja dieselben überhaupt nicht weiter in der ganzen Arbeit erwähnten.

Nachdem wir uns mit den Grundlagen der Arbeit der beiden Autoren, ihrer Kasuistik, beschäftigt haben, müssen wir uns jetzt den Ausführungen derselben am Anfange und am Schlusse ihrer Publikation zuwenden.

Was zunächst die Definition der polynukleären Leukozyten anlangt, so besteht wohl darüber nach der Literatur kein Zweifel, speziell auch auch nicht nach der Beschaffenheit ihrer Kerne. Ich verweise die Autoren auf Seite 6—9 meines Buches, wo ausführlichst die Anschauungen von Reinert, Rieder, Türk, von Limbeck, Ehrlich, Pappenheim, Engel, Grawitz und von Ebner zitiert sind. Die Autoren mögen daraus ersehen, dass die Anschauungen Sternbergs und Schleips, die sie selbst als für sich massgebend zitieren, absolut nicht neuen Datums sind, da sie durchaus nicht abweichen von den Ansichten dort zitierter sehr bekannter Forscher.

An diesen Anschauungen rüttle ich nicht und kann auch nicht daran rütteln. Aber wenn man die feinsten Kernfragmentbrücken der Polynukleären alle berücksichtigt, so lässt sich eine methodische Klassifizierung nicht ausführen, weil man dann in der überwiegenden Anzahl einkernige (da die einzelnen Kernfragmente — nur bei ausgezeichneten Kernfärbungen ist dies sichtbar — gewöhnlich noch durch feinste Fäden zusammenhängen) Zellen erhalten würde. Das ist eben die Eigentümlichkeit meiner Methode und ich muss es immer und wieder betonen, dass diese feinsten Kernbrücken nicht berücksichtigt werden dürfen, wenn mit der Methode Resultate erhalten werden sollen.



Das ist also ihre Eigentümlichkeit. Wer diese nicht berücksichtigt, kann überhaupt nicht behaupten, nach der Methode gearbeitet zu haben und daher auch nicht verlangen, mit ihr zufriedenstellende Resultate zu erhalten. Es ist dies bei anderen Methoden ja auch nicht anders.

Es ist nun ganz ganz gleich, welche Färbemethode zur Anwendung gelangt.

Bei Triazid, und ich betone gegenüber den Autoren wiederum — ich habe es schon öfters anderen Autoren gegenüber getan —, ich hatte ein Triazid, das die Kerne sehr gut färbte — dafür stehen Kollegen als Zeugen zur Verfügung —, bei Triazid also fallen diese feinsten Kernbrücken an und für sich fort und darum ist seine Anwendung besonders zweckmässig, bei den RomanowskyFärbungsmethoden müssen sie einfach unberücksichtigt bleiben. Ich wende übrigens selbst seit längerer Zeit nur mehr Jenner-May- und Leishmann-Färbung an und erhalte unter den erwähnten Bedingungen die gleichen Resultate.

Den schlagendsten Beweis für die Richtigkeit des Vorstehenden liefern mir übrigens Bourmoff und Brugsch selbst an die Hand: man braucht nur mein mit Triazid aufgestelltes normales Durchschnittsblutbild mit den ihrigen, bei Romanowsky-Ziemannfärbung gewonnenen, zu vergleichen,

Mittel aus 15 Untersuchungen beide Male	Klasssen:	I	II	III	IV	V	
	pCt.:	8	45	35	10	2	Bourmoff u. Brugsch
		5	35	41	17	2	Arneth

um die weitgehende Gleichheit beider Blutbilder zu erkennen.

Wenn die Autoren meine, zu meinem normalen Durchschnittsblutbild im Deutschen Arch. f. klin. Med., 87. Bd., 06, S. 233 unten, gemachten Ausführungen berücksichtigt hätten, so hätten sie finden müssen, dass sie mit mir sogar — ich darf wohl sagen — absolut in Bezug auf das normale Durchschnittsblutbild übereinstimmen.

Ich komme nun zu dem Begriffe der Iso- und Anisozytose, den die Autoren, sich an eine versteckte Fussnote Pappenheims in den Folia haematologica anlehnend, mit diesem als vergeben für die Erythrozyten betrachten. Ich habe schon im Dtsch. Arch. f. klin. Med., 87. Bd., 06, S. 247, diesen Standpunkt zurückgewiesen. Ich betone nochmals, dass ich nie allein von einer Anisozytose und Isozytose, sondern immer nur von einer Anisohyper(leuko)zytose, Isohyper(leuko)-zytose, Anisonormo(leuko)zytose, Isonormo(leuko)zytose, Anisohypo(leuko)zytose, Isohypo(leuko)zytose spreche. Uebrigens haben die Autoren, trotzdem ihre Arbeit nach den Daten ihrer Krankengeschichten frühestens Ende Februar 07 niedergeschrieben worden sein kann, meine erweiterte neue Einteilung übersehen (s. Dtsch. Arch. f. klin. Med., 87. Bd., Juli 06, S. 248). Sie hätten sie an die Stelle der von ihnen angeführten älteren (wie vorstehend) setzen müssen.

Zu den Schlussbemerkungen und Schlussfolgerungen der

Autoren übergehend ist es von vornherein klar, dass sie bei ihrem im Vorstehenden ausführlich analysierten Materiale gar nicht zu den gleichen Schlüssen wie ich und andere nachprüfende Autoren kommen konnten.

Wollten die Autoren einen Vergleich zwischen ihren und meinen Untersuchungsresultaten anstellen, so müssten sie, und ich könnte Ihnen dafür nur dankbar sein, ihre Untersuchungen nochmals vollständig, aber unter allen oben angegebenen Kautelen wiederholen. An zur Untersuchung geeigneten Fällen ist ja wohl an der II. medizinischen Klinik kein Mangel, wie z. B. bezüglich der Pneumonie aus der Arbeit von Jürgens im vorausgegangenen Hefte dieser Zeitschrift (63. Bd. 07, 5. u. 6. Heft) zu ersehen ist.

Die Autoren erklären, dass ihrer Ansicht nach die Kernfragmentierungen (also die Entstehung des polymorphen Kernleibes mit seinen meist durch feine und feinste Kernbrücken zusammenhängenden Teilen) Kunstprodukte infolge Einwirkung des Fixierungsverfahrens sind, dass also der Kern erst bei der Fixierung in 2, 3 oder mehr Fragmente zerfällt, dass diese Gebilde demnach im zirkulierenden Blute (wobei sich die Autoren vollständig an die mit ultraviolettem Lichte hergestellten Blutzellen-Photographien von Grawitz und Grüneberg anlehnen) gar nicht existieren, und dass schliesslich die tatsächlich unter pathologischen Verhältnissen auftretenden Verschiebungen der Blutbilder nur durch chemisch-physikalische Einflüsse zu erklären sind. Ueber die nähere Natur dieser Einflüsse können sie allerdings selbst ebenso wie Pollitzer, dem sie in diesem Punkte dabei folgen, keinerlei beweiskräftige Angaben machen.

Die Zahl der Autoren, die diese Anschauungen des Verfassers nicht teilen, wird demgegenüber immer zahlreicher; es sind dies nicht bloss Flesch und Schossberger[1]), wie man nach der Arbeit der Autoren fälschlich anzunehmen geneigt sein könnte. Am Schlusse sind eine Anzahl von Literaturangaben gemacht, die diesbezüglich Aufschluss erteilen können.

Ich glaube allerdings mit vollstem Recht, was die Autoren nicht gelten lassen wollen, darauf hinweisen zu müssen, dass die grosse Gleichartigkeit des neutrophilen Blutbildes unter normalen Verhältnissen und dem gegenüber die schweren Veränderungen unter pathologischen, ferner die Gesetzmässigkeit des Auftretens der letzteren und die Gesetzmässigkeit ihres langsam mit der Besserung und Ausheilung zur Norm erfolgenden Zurückgehens die Richtigkeit der Annahmen der beiden Verfasser vollständig ausschliesst.

Dass die Veränderungen und ihre absolute Gesetzmässigkeit aber wirklich vorliegen, ist nunmehr durch Hunderte von Untersuchungen, zum Teil aus den angesehensten Instituten des In- und Auslandes, unwiderlegbar erwiesen.

1) Schossberger, nicht Schlossberger, wie die Autoren immer schreiben.



Auf S. 21 (Separatabdruck) ihrer Arbeit behaupten die Autoren, dass es unter dem Mikroskope stets gelinge, durch Zusatz der eisessighaltigen Leukozytenzählflüssigkeit die neutrophilen Leukozyten in polymorphkernige zu verwandeln. Dazu ist zu sagen, dass diese Behauptung doch wohl an sich schon unmöglich sein dürfte, so lange die Autoren nicht genau absolut sichere Mittel und Wege angeben, festzustellen, wie denn die Kerne der verwandelten Leukozyten vorher ihrer Ansicht nach im Blute, d. h. in Wirklichkeit, ausgesehen haben.

Warum tritt dieser Zerfall bei verdünntem Eisessigzusatz nicht auch bei der myeloiden Leukämie ein, wo sich doch trotz Zählflüssigkeitszusatz in der Zählkammer alle Kernsorten bis zu den Myelozyten hinauf in grösster Menge darbieten?

Ganz im Gegenteil, man kann annähernd zur sofortigen Orientierung — ich tue dies immer seit langer Zeit — schon in der Zählkammer sich über die am gefärbten Präparate zu erwartende Blutbildbeschaffenheit Auskunft erholen. (Geeignete Vergrösserung, gutes Trockensystem.) Ich fordere die Autoren auf, dies nachzuprüfen; sie werden überrascht sein, wie deutlich gerade auch die W-Zellen (bei geeigneter Abblendung) zu erkennen sind. Ich kann also den Autoren auch in diesem Punkte nicht beistimmen.

Meiner Ansicht nach sind auch die anderen Stützen, die die Autoren für ihre obigen Ansichten ins Feld führen, nicht aufrecht zu erhalten. Sie berufen sich zunächst, wie schon angedeutet, auf die mikroskopisch-photographischen Aufnahmen von neutrophilen Blutzellen durch Grawitz und Grüneberg. Diese Autoren sagen auf S. 9 ihrer Arbeit:

„Indes fällt an den Neutrophilen, die wir auf unseren Platten haben[1]) (über die anderen sagen sie also gar nichts. D. Verf.) auf, dass die feinen, fadenförmigen Brücken zwischen den einzelnen Kernteilen fehlen, wie wir sie an guten gefärbten Präparaten so exakt dargestellt finden. Der Grund ist möglicherweise[1]) (also sehr vorsichtige Ausdrucksweise. D. Verf.) darin zu suchen, dass durch die der Färbung vorhergehende Fixation die einzelnen Kernteile schrumpfen und die dazwischen liegenden schlankeren Partien zu dünnen Fäden ausziehen . . . .“

Hierzu und zur Stellung, die Grawitz in Referaten, in seinem Lehrbuche, durch Hiller und Keuthe meinen Blutforschungen gegenüber eingenommen hat, bemerke ich einstweilen nur Folgendes: Vor allem ist aus der Arbeit von Grawitz und Grüneberg nicht ersichtlich, ob die photographierten Blutzellen aus einem ganz normalen Blute stammten und ferner, ob die Zellen planmässig nacheinander, wie sie sich bei Verschiebung des Objekttisches der Reihe nach darboten, zur Aufnahme

1) Im Text nicht durchschossen.



gelangt sind, oder ob es nicht vielmehr eigens ausgewählte Exemplare sind. Ist das eine oder das andere der Fall, wie ich wenigstens einstweilen glauben möchte, so sind ihre sämtlichen obigen Deduktionen natürlich hinfällig. Im Uebrigen sind es im Ganzen nur vier Zellen (16, 10 rechts 11, 14, 15), die „die Autoren auf ihren Platten haben", ein doch wohl absolut unzureichendes Beweismaterial.

Ich verlange von Grawitz und Grüneberg, Bourmoff und Brugsch, wenn sie derartige weittragende Urteile abgeben wollen, dass sie aus dem Blute eines notorisch Gesunden mindestens 25, besser 50 oder 100 neutrophile Einzelzellen und zwar in genauester Reihenfolge, so wie sie beim Verschieben des Blutpräparates aufstossen, photographieren.

Diese werden sich dann ja leicht zu einem Blutbilde, wie ich es bisher mit abgezeichneten Zellen getan habe, nach meiner Einteilung klassenweise zusammenstellen lassen. Nur bei einem solchen Vorgehen könnte dem Verfahren eine Beweiskraft zukommen, wozu ich aber bemerke, dass ich mangels entsprechender Erfahrung nicht sagen kann, ob es wohl bei der mikrophotographischen Einstellung hauptsächlich einer Ebene (Oelimmersion) überhaupt an und für sich möglich ist, sämtliche doch in verschiedenen Ebenen liegenden Kernteile zur photographischen Darstellung zu bringen.

Man braucht übrigens nur Blut zu schneiden nach der Biondimethode (s. Kahlden), oder die von Weidenreich kürzlich auf dem diesjährigen Anatomenkongresse zu Würzburg demonstrierte Fixation der Leukozyten im Zustande amöboider Beweglichkeit (s. Schmorl 1905) anzuwenden, um sich zu überzeugen, dass die Fragmentierung nicht erst durch die Fixation hervorgerufen wird, eine Tatsache, die doch auch schon durch die hundertfache tägliche Erfahrung der Histologen und Pathologen bei der Betrachtung von Schnittpräparaten aller Organe über allen Zweifel erhaben ist.

Auf die Erklärung Neumanns, der sich Grawitz-Hiller vollkommen, Bourmoff und Brugsch nur teilweise, aber im Prinzip, angeschlossen haben, die besagt, dass die Polymorphkernigkeit nicht mit der Entwickelung des Kerns zusammenhängt, sondern dass die verschiedenen Kernbilder regellos in ein und derselben Zelle auftreten können, bzw. dass die Polymorphkernigkeit zum Teil auch durch Bewegungsphänomene der Leukozyten beeinflusst, ist wohl nicht nötig hier noch einmal einzugehen.

Es sei verwiesen auf Folia haematologica: No. 2, 05 (Pappenheim), No. 3, 05 (Arneth), Wien. medizin. Wochenschr. 1907, No. 9 u. 10 (Arneth). Den Autoren scheinen diese Ausführungen, da sie dieselben so gut wie nicht berücksichtigen, zum grössten Teile entgangen zu sein. Dort ist auch die Anschauung Sternbergs zitiert, auf dessen Definition der neutrophilen Leukozyten Bourmoff und Brugsch eingangs ihrer Arbeit so grosse Stücke gehalten haben — sie haben dieselbe als am besten bezeichnet, um zurzeit den Standpunkt der Hämatologie über diese Zellen kennen zu lernen. — Sternberg lehnt aber von Grund aus die erwähnten Anschauungen ab.

Ich selbst hatte Gelegenheit mit einer grösseren Anzahl von Anatomen, Physiologen und Klinikern (Hämatologen) über diesen Punkt zu sprechen; kein einziger von ihnen pflichtete diesen Anschauungen von Neumann-Grawitz-Hiller bei, worauf ich Bourmoff und Brugsch aufmerksam machen möchte.

Ich bin speziell durch die grosse Liebenswürdigkeit von Herrn Professor Weidenreich, mit dem ich mich auf dem heurigen Anatomenkongresse ebenfalls über das Thema unterhalten konnte und der mir mitteilt, dass er selbst in den nächsten Monaten die ganze Frage in einer Publikation behandeln werde, in den Stand gesetzt, seine Anschauungen, soweit sie hierauf Bezug haben, einfügen zu können. Ich bin Herrn Professor Weidenreich, der wohl unter den Anatomen die grösste Erfahrung auf vorliegendem Gebiete hat, für die mir gütigst auf meine Anfrage überlassenen folgenden Ausführungen und für die Erlaubnis zur Publikation zu sehr grossem Danke verpflichtet. Sie lauten:

„Meine Ansicht geht dahin, dass unter normalen Verhältnissen — und nur diese kann ich beurteilen — die Kernform der neutrophilen Leukozyten nicht eine regellose ist, sondern dass die Umbildung des Kernes aus dem rundkernigen Stadium zur Polymorphie eine ganz bestimmte Gesetzmässigkeit erkennen lässt und zwar wird der Kern zuerst nierenförmig, dann hufeisenförmig, wobei er eine periphere Lage einnimmt, während das Zentrosom den Mittelpunkt der Zelle darstellt. Gleichzeitig oder erst danach setzt eine Einschnürung des Kernes ein, die ohne den Zusammenhang der einzelnen Schnürstücke aufzuheben, die Kerne in 3—4 (seltener 2 oder 5, bei Eosinophilen meist 2, seltener 3) meist ungleichgrosse Schnürstücke abteilt; dabei behält der gesamte Kern seine periphere Lage bei. Gleichzeitig oder nach diesen Vorgängen kommt es nun zu einer gegenseitigen Verlagerung der Schnürstücke — der ganze Kern liegt dann in einer S- oder Schleifenform. (Folgt schematische Zeichnung.)

Nach meinen Untersuchungen beruht die Schnürstückbildung ausschliesslich auf inneren Ursachen, die im speziellen nicht zu eruieren sind; keinesfalls kann sie eine Folge der Bewegung der Zelle sein. Ich sehe in ihr, da gleichzeitig auch der Kern eine strukturelle Umänderung erfährt, auf dem Wege zur sogenannten Pyknose, den Ausdruck einer morphologischen (die natürlich nicht auch eine physiologische zu sein braucht) Degeneration oder Dekomposition. Dagegen halte ich es für wahrscheinlich, dass die Schnürstückverlagerung auf Protoplasmaströmungen bzw. Bewegungserscheinungen der Zelle zurückzuführen sind."

Ich glaube, das ist deutlich genug gesprochen; ich brauche wohl nicht hinzuzufügen, dass diese Anschauungen aufs Beste zu meinen Ansichten passen.

In dieser mit meinen Angaben harmonierenden Feststellung der normalen Verhältnisse ist, und das ist sehr wesent-



lich, zugleich die solideste Fundierung für meine Arbeiten auf dem Gebiete der Pathologie des Blutes geschaffen.

Selbst Pollitzer, der doch sonst mit seiner Auffassung der Kernverhältnisse der neutrophilen Leukozyten ganz abseits steht, lehnt die Anschauung ab, dass die Polymorphkernigkeit als der Ausdruck regelloser Bewegungserscheinungen des Kerns erscheint.

Was die Autoren über die Häufigkeit meiner W-Zellen (Uebergangsstufen zwischen Myelozyten und polymorphkernigen Leukozyten mit wenig eingebuchteten Kernen) S. 510 sagen, trifft wohl nicht zu.

Da sie daraus eine wichtige Stütze für ihre Anschauungen gemacht haben, so sei erwähnt, dass sie in ihren 23 Fällen von fast nur Rekonvaleszenten doch unmöglich mehr Prozente dieser Zellen, als sie wirklich fanden, erwarten durften; geben sie doch selbst an, dass sie an und für sich nur relativ geringgradige Verschiebungen des Blutbildes in ihren Fällen feststellten. Uebrigens haben sie in den besprochenen 23 Fällen nicht weniger als 21 mal unter im Ganzen 46 Blutuntersuchungen solche W-Zellen in ihren Tabellen verzeichnet und zwar in der Menge von 1—5 pCt. In ihren hier nicht zur Diskussion stehenden 9 Tuberkulosefällen fanden sie vollends bei 28 Einzeluntersuchungen 25 mal die Zellen in 1—4 pCt, was doch auf die Gesamtblutmenge eine gewaltige Vermehrung ausmacht, wenn wir bedenken, dass diese Zellen im normalen Blute nur höchstens in Bruchteilen eines Prozentes, demnach nur gelegentlich, aufzufinden sind. Ich selbst habe in nicht weniger als 25 von den 75 Fällen meiner Monographie Myelozyten einmal und öfters gefunden und in 38 Fällen Zellen von Typhus W; in den 75 Fällen sind aber auch leichte Fälle inbegriffen, wo M- und W-Zellen von vornherein gar nicht zu erwarten waren.

Von den anderen Autoren, die meine Untersuchungen nachgeprüft haben und die ebenfalls zahlreiche, ja teilweise sehr zahlreiche W-Zellen (nur Myelozyten) gefunden haben, will ich gar nicht reden. Allerdings hatten sie auch ihre Fälle auf der Höhe der Krankheiten untersucht.

Es wäre hier auch wieder die ganze Frage des Auftretens von Myelozyten bei Infektionskrankheiten, die ja den W-Zellen am nächsten stehen, und der Reaktion des Knochenmarkes (Wie wollen die Autoren diese erklären?) zu erörtern, was schon des Oefteren geschehen ist, aber den Autoren entgangen zu sein scheint.

Ich erwähne nur noch kurz, dass das Studium von Leukämiepräparaten doch eigentlich jeden Zweifel benehmen sollte. Wir sehen da ja alle Zellklassen in ihrer Entwickelung nebeneinander; besonders zahlreich sind aber die W-Zellen, ganz entsprechend der ungeheuren Vermehrung der Myelozyten. Fassen wir jedoch, wie die Autoren es mit Pollitzer tun, die W-Zellen der pathologischen Blutbilder als nur verquollene polymorphkernige (nach Pollitzer eigentlich 4—7 kernige) Zellen auf, so ist nicht ersichtlich, warum wir bei der myeloiden Leukämie trotzdem noch polymorphkernige und polynukleäre Zellen vorfinden. Es müssten danach mit Notwendigkeit doch alle polymorphkernigen Zellen W-Zellen vortäuschen, denn in ein und demselben Blute bestehen zweifelsohne für alle Zellen absolut die gleichen physikalisch-chemischen Verhältnisse.

Das sind also unüberbrückbare Widersprüche, zu denen die Anschauungen der Autoren notgedrungen führen.

Ganz unverständlich bleibt die Bemerkung der Autoren auf S. 510:

„Also wenn die Klasse I u. II vermehrt ist (es sei denn, dass eine



grössere Menge von Zellen mit wenig eingebuchtetem Kerne auftritt[1]), so darf das nicht als eine Tatsache vermehrter Produktion angesehen werden . . ."

Denn sie enthält meiner Ansicht nach die direkte Ableugnung ihrer eigenen Auffassung der W-Zellen; schliessen sich doch (S. 514) Bourmoff und Brugsch der Anschauung Pollitzers vollständig an, dass die ganze Verschiebung „kein biologischer" Vorgang, sondern ein Täuschungsbild sei, dass es also ein und dieselben Zellen seien, die im Fieberblute wie im normalen Blute angetroffen werden! Im obigen Satze geben sie nun aber selbst zu, dass bei reichlicher W-Zellenanwesenheit eine vermehrte Produktion stattfindet! Ich müsste sie denn ganz falsch verstanden haben.

Wie stellen sich wohl die Autoren die Verhältnisse vor, wenn ausserdem noch reichlich Myelozyten im Blute bei Infektionskrankheiten zirkulieren, wie das in so zahlreichen Untersuchungen erwiesen ist? Es dürfte dann wohl nichts anderes übrig sein, als auch die Myelozyten als Täuschungsbilder zu betrachten, zu welcher Annahme in der Tat Pollitzer Neigung zu verspüren scheint. Darüber eine Diskussion zu eröffnen, erscheint mir aber wirklich zwecklos, da es eine absolut gesicherte und tagtäglich leicht zu beweisende Tatsache ist, dass es wirkliche und keine Täuschungsmyelozyten sind, die alsdann im Blute kreisen.

Es berührt bei dieser Uebereinstimmung in diesen wichtigen Punkten zwischen Bourmoff und Brugsch einerseits und Pollitzer andererseits eigenartig, dass sie in anderen noch wichtigeren völlig diametral auseinandergehen. Denn während Pollitzer behauptet, es gebe im normalen wie im pathologischen Blute (es ist dies ihm ganz gleich) nur 4—7 kernige Leukozyten (also mit 4—7 getrennten Kernteilen), erklären Bourmoff und Brugsch dies für unrichtig und behaupten ihrerseits, dass 80 – 95 % dieser gleichen Zellen einkernig seien! Sie verwerfen also die Anschauungen Pollitzers in diesem Punkte, während, wie wir oben gesehen haben, Pollitzer wiederum wesentliche Anschauungen von Hiller-Grawitz (betreff der amöboïden Kernbewegungen) über Bord geworfen hat!

Was die biologischen Experimente Pollitzers anbelangt, auf die die Autoren Gewicht legen, so ist von mir bereits gezeigt, dass sie zur Entscheidung der Frage nicht geeignet sind. Pollitzer hat in seiner Erwiderung meine Ausführungen nicht berührt. Ich muss die Autoren darauf verweisen.

Was meine Anschauungen zur Chemotaxis betrifft, so habe ich dieselben, wie ich glaube, klar präzisiert; ich bin wenigstens bisher von allen Autoren, soweit ich sehe, richtig verstanden worden. Aber wie die Autoren dazu kommen, mir (und Flesch und Schossberger, die sich zuerst mir angeschlossen haben) vorzuwerfen, ich wolle die Chemotaxis mit der neutrophilen Blutlehre stürzen, ist mir ganz unverständlich. Aus den Ausführungen auf Seite 168 meines Buches (dort gesperrt):

„Es handelt sich . . . dem Wesen des Vorganges nach um Vernichtungsvorgänge der neutrophilen Leukozyten, die, und nur in diesem Sinne kann der Begriff der

1) Im Original nicht durchschossen. D. Verf.



Chemotaxis aufrecht erhalten werden, in einemfort während der ganzen Dauer der Erkrankung angelockt werden, um der Vernichtung anheim zu fallen"

geht doch klipp und klar hervor, dass die Chemotaxis nach wie vor bestehen bleibt, aber meiner Ansicht nach in anderem Sinne aufgefasst werden muss. Bisher hatte man die Leukozytose hauptsächlich durch ungleichmässige Verteilung der Blutzellen im Blute oder durch Anlockung ohne Vernichtungsvorgang erklärt, während ich erstmals die kolossalen Umwälzungen, die sich in den Leukozytenzahlen bisher verborgen haben, an Hand qualitativer Blutuntersuchung nachwies. Damit hat die Auffassung der Chemotaxis, bei der ja hauptsächlich die Neutrophilen beteiligt sind, eine andere Bedeutung gewonnen, ist aber durchaus nicht eliminiert! Gerade im Gegenteil!

Zum Schlusse bemerke ich nochmals, dass meine Untersuchungen bereits zahlreichen Nachprüfungen standgehalten haben. Ich führe für alle, die sich nach dieser Richtung interessieren wollen, die deutschen (und 1 französische) Arbeiten an, die mir bekannt geworden sind:

Kownatzki, Beiträge zur Geburtshülfe und Gynäkologie. Band X. Heft 2. 1906. — Flesch und Schossberger, Jahrb. für Kinderheilkunde. 1905. N.F., Bd. 62. Heft 3. — J. W. A. Wolff (Monographie), Heidelberg, C. Winter. 1906. — Röver, Beitr. z. Klinik der Tuberkulose. Bd. 5. Heft 3. 1906. — Esser, Münch. med. Wochenschr. 1906. No. 34, und 1907. No. 17. — Franke, Wien. klin. Wochenschr. 1905. No. 33. — Funk, Berlin. klin. Wochenschr. 1906. No. 40. — Uhl, Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. 1906. Bd. VI. Heft 3. — Zelenski, Wien. klin. Wochenschr. 1906. No. 40. — Cabral de Mello, Archivos do Real Institute Bacteriologico Camara Pestana (aber französisch). Tome I. Fasc. II. — Nickel, Deutsche militärarztliche Zeitschrift. 1907. Heft 8 u. 9. — Burkard, Archiv für Gynäkologie. Bd. 80. Heft 3.

Dazu kommen Hiller, Folia haematologica. 1905. No. 2 (siehe daselbst auch Pappenheim). — Arneth, Erwiderung, ebenda. No. 3. — H. Pollitzer, Wien. med. Wochenschr. No. 18 u. 19. 1906. Dazu Erwiderung und Gegenerwiderung: Arneth, Wien. med. Wochenschr. No. 9, 10, 11. 1907. Pollitzer. No. 10. 1907.



X.

Aus dem Institut für Krebsforschung in Berlin.

Ueber Pathogenese und über den spezifischen Abbau der Krebsgeschwülste. II.

Von

Peter Bergell und **Carl Lewin.**

In einer unlängst in der Deutschen medizinischen Wochenschrift (1907. No. 23) erschienenen kurzen Veröffentlichung teilten von Leyden und Bergell die Beobachtung mit, dass mit einem aus der Leber von Tieren gewonnenen fermentartigen Stoffe ein weitgehender Zerfall von Krebsgeschwülsten beim Menschen zu erzeugen ist. Der Zerfall tritt ein unter dem Bilde einer enzymatisch erzeugten Nekrose und Auflösung des Gewebes. Der wesentliche Fortschritt der Krebsforschung im Laufe der letzten Jahre liegt, wie kürzlich noch Dietrich in einem zusammenfassenden Referat mit Recht ausführte, darin, dass wir durch die experimentell erzeugten Tier-Karzinome die schwebenden Fragen der Karzinomforschung systematisch und gesetzmässig bearbeiten können. So ist es natürlich, dass neue Beobachtungen, mögen sie nun im Reagensglase oder am Krankenbette gemacht werden, eine erweiterte Wiederholung finden an experimentell erzeugten Karzinomen bei lebenden Tieren.

In Folgendem möchten wir zunächst kurz niederlegen, wie sich die erwähnten Leberfermente, welche in Form der Presssäfte zur Anwendung kommen, dem Mäusekrebs gegenüber verhalten, In zweiter Linie wollen wir alsdann über den Ausfall von Versuchen berichten, deren Anordnung eine neue theoretische Bedeutung hat.

v. Leyden und Bergell haben l. c. auf Grund der neuen Beobachtung die Theorie zur Diskussion gestellt, ob nicht das ungehinderte Wachstum, welches in der Pathogenese der malignen Tumoren die frappanteste Erscheinung ist, dadurch eine Erklärung findet, dass dem Organismus des Karzinomatösen spezifische, fermentartig wirkende Stoffe fehlen oder in ihnen in unzureichender Menge vorhanden sind.

Bei den Versuchen, in denen dieselben Presssäfte, welche bei menschlichen Tumoren starke Zerfallserscheinungen machten, in mehr oder minder entwickelte Tumoren von Mäusen injiziert wurden, zeigten

sich analoge Vorgänge. Es trat eine ausgesprochene Nekrose unter Verlust der Kernfärbung ein, welche bei grösseren Fermentmengen und und besonders bei denjenigen Tumoren, welche sich in einem fortgeschritttenen Stadium der Entwicklung befinden, auch zur Auflösung und Verflüssigung führen. Quantitativ kann man allerdings die Versuche immer nur für dieselbe Tierart analogisieren. Im allgemeinen kann man sagen, dass die beobachteten menschlichen Tumoren quantitativ eine grössere Neigung zur Auflösung durch das Ferment zeigen. Beim Mäusekrebs beherrscht mehr die einfache Nekrose und unter Umständen die Verkäsung das makroskopische Bild. Die injizierten Mengen wechselten von 0,05—0,3 ccm des als Basis dienenden Presssaftes, wobei zu erwähnen ist, dass die bei menschlichen Tumoren verwandten Dosen ungefähr nur das Zehnfache dieser Mengen betrugen. Was die Bedeutung der Entwicklungsstadien der Tumoren betrifft, so ist ganz generell zu sagen, dass die fortgeschritteneren der gleichen Menge des Injektionsmaterials gegenüber mehr zur schnellen Auflösung und völligen Nekrose neigen, als die genetisch jüngeren. Es ist natürlich, dass wir vorerst ulzerierende oder verkäsende Tumoren nicht in den Kreis unserer Beobachtungen gezogen haben. Bei den grösseren Dosen und den grösseren Tumoren, d. h. also bei stärkeren Zerfallserscheinungen ist auch zweifellos eine starke Giftbildung vorhanden, und der Tod der Tiere tritt bei schnellem Zerfall der Tumoren oft schon am 2. oder 3. Tage ein. Es gelingt jedoch bei geeigneten Fällen, die Nekrose so zu leiten, dass ein Tumor fast ganz zerstört werden kann, wie folgender Fall zeigt;

Maus (No. 28), kleinhaselnussgrosser, solider Tumor, 0,1 ccm Ferment; behandelt 7. 5., † 11. 5. 07. Diagnose: Von dem Tumor sind nur unter der Kapsel geringe Randstreifen übrig, die die Diagnose papillär gebautes Adenom noch gestatten. Ausgedehnte Nekrose, keine Eiterung, keine Bakterien. An den Rändern stellenweise geringe Leukozyten-Infiltration, in den nekrotischen Massen Fibrin.

Das weitere Ziel dieser Versuchsreihen muss natürlich sein, isolierte Tumoren intra vitam zu nekrotisieren, um alsdann den weiteren Verlauf zu beobachten. Vorerst können wir hierüber noch nicht abschliessend berichten. Es soll noch einmal betont werden, dass man auch aus allen diesen Versuchen keine Rückschlüsse auf die Therapie ziehen darf, da ja die Metastasierungsverhältnisse beim Mäusekrebs und beim Menschen sich nicht analogisieren lassen.

Bereits bei Beginn der Untersuchungen haben wir uns überzeugt, dass auch die Leberfermente der Mäuse die Tumoren derselben Tierart angreifen. Für die theoretische Vorstellung des Fehlens spezifischer abbauender Kräfte sind diese Versuche eine Vorbedingung, da es wohl möglich war, dass das Vorhandensein von fermentartig wirkenden Stoffen, für welche gerade das Karzinom das adaequateste oder allein adae-



quate Substrat ist, für einzelne Tiergattungen monopolisiert war. Es hat sich aber gezeigt, dass die aus den verriebenen Lebern gesunder Mäuse hergestellten, hochkonzentrierten Extrakte, welche ungefähr den Wirkungen der Presssäfte von Kaninchen entsprechen, eine analoge, wenn auch quantitativ wesentlich geringere Nekrose der Tumoren hervorrufen. Es ist vorerst nicht zu sagen, ob dieser quantative Unterschied der Wirkung in der Tierspezies oder nur in den Schwierigkeiten der technischen Bereitung der Presssäfte aus den Organen kleinerer Tiere besteht. Diese experimentellen Erfahrungen liessen es möglich erscheinen, eine Versuchsanordnung zu treffen, welche direkt zur Prüfung der von Leyden-Bergell'schen Theorie der Pathogenese führen und entweder eine Bestätigung oder einen Widerspruch ergeben musste.

Wir haben in einer Reihe von korrespondierenden Versuchen verglichen einerseits den Fermentextrakt von den Lebern gesunder Mäuse und andererseits den Fermentextrakt von den Lebern karzinomkranker Mäuse. Es wurden paarweise Tumormäuse injiziert, die eine mit dem Leberferment gesunder Mäuse, die andere mit dem Leberferment karzinomkranker Mäuse. Nach den geschilderten Erfahrungen musste darauf geachtet werden, dass die einzelnen Paare stets Tumoren in ungefähr gleichen Entwicklungsstadien darstellten. Ferner wurde auch hier mit den injizierten Dosen systematisch variiert. Nach der Einwirkung von ein bis zwei und vier Tagen wurden die Paare gleichzeitig getötet und autopsiert. Hierbei zeigte sich nun stets, gleichviel wie man das Verfahren variiert, eine wesentlich geringere, oft sogar gar keine Wirkung der Verreibungsextrakte, welche aus den Lebern karzinomkranker Mäuse stammten. Dieser Unterschied stuft sich nicht gleichmässig ab, sondern geht wahllos. Wir haben Leberextrakte karzinomkranker Lebern injiziert, welche auch in relativ grosser Dosis in recht fermentempfindliche Tumoren injiziert gar keinen Effekt hervorbrachten, was wir bei den Extrakten normaler Mäuselebern auch in geringsten Dosen eigentlich niemals gesehen haben. Geht man bis zu den grösseren Dosen bei grossen, fermentempfindlichen Tumoren herauf — also zu den Vorgängen, bei denen auch beim Mäusetumor Auflösung und Verflüssigung vorherrschen — so werden die Differenzen fast qualitativ: Die Leber der gesunden Mäuse enthält scheinbar die Fermente, die Leber karzinomkranker Mäuse nicht. Was aber bei dieser, anscheinend einfachsten Versuchsanordnung hindernd auftritt, ist der Umstand, dass die Versuchstiere allzu früh, intra reactionem, zu Grunde gehen, und so das Resultat keinen absolut stringenten Beweis bietet.

Anschliessend müssen wir noch über einige hierher gehörende Versuche berichten, welche auffällig erscheinen. Wir haben in vier Einzelfällen mit den Leberfermenten von Mäusen gearbeitet, welche nach früher geschehener Impfung sich refraktär verhalten hatten, und welche nach



den wichtigen Beobachtungen von Ehrlich gegen wiederholte Impfung eine gewisse Immunität besitzen. Diese Immunitätserscheinung muss auch als erwiesen gelten, wenn auch unter Einhaltung gewisser Kautelen und besonders durch Impfungen unter bestimmten temporären Verhältnissen Doppelimpfungen gelingen (Hertwig, Liepmann). Die Extrakte der verriebenen Lebern solcher „Versager" geben nun eine starke Nekrose bzw. Zerfall der Tumoren, und wenn nach den bisherigen Experimenten generelle Schlüsse zulässig sind, scheint hier eine besonders starke Einwirkung vorzuliegen.

Kontrollversuche:

No. 19. Maus, injiziert mit Ferment von normalen Mäuselebern.

Makroskopisch ausgedehnte Nekrose.

Mikroskopische Diagnose[1]): Das ganze Stück ist nekrotisch, nirgends gesundes Gewebe; nirgends Kernfärbung, keine erhebliche Vermehrung der Leukozyten; keine Bakterien. Scholliger Zerfall, kleine Stellen mit Fibrin durchsetzt.

No. 20. Maus, Leberferment von Karzinommaus injiziert. Kontrolle zu 19.

Makroskopisch nur zirkumskripte Veränderung.

Mikroskopische Diagnose: Mause-Mamma-Adenom, spaltenführend, stellenweise papillär gebaut, ein grosser Teil des Schnittes ist nekrotisch, Kerne nicht gefärbt. In dieser Partie lassen sich in Haufen, aber auch einzeln liegend, nach Weigert, plumpe, grosse Stäbchen, zu Hunderten in einem Schnitte, nachweisen. Keine Leukozyten-Infiltration.

No. 21. Maus, Leberferment von Karzinommaus injiziert. 27. 4. 07.

Makroskopisch ohne erheblichen Befund.

Mikroskopische Diagnose: Spaltenführendes Mäusekarzinom, mit nur stellenweiser Nekrose ohne irgend erhebliche Infiltration. Keine Bakterien.

Maus, Leberferment von „Versager"-Maus injiziert. 27. 4. 07.

Makroskopisch ausgedehnte Nekrose.

Mikroskopische Diagnose: Spaltenführendes Mäusekarzinom, Adenoma papillare. Ausgedehnte Nekrose mit geringer Infiltration, keine Bakterien. Unter der Haut erweiterte blutgefüllte Venen.

Wir möchten jedoch hiermit nicht etwa eine Erklärung der „atreptischen" Immunität, einer Immunität, welche zweifellos existiert, geben. Unsere Ansicht geht vielmehr dahin, dass wir alle Immunitäts- und Immunisierungserscheinungen nicht an der Hand dieser Vorstellungen erörtern sollen. Bei den Immunisierungserscheinungen können ungleich kompliziertere chemische Prozesse sich abspielen, als bei den einfachen Vorgängen des spezifischen Abbaus und der normalen Pathogenese der Geschwülste. Wir sind auch überzeugt, dass etwa die Immunisierung eines gesunden Tieres durch ein Leberferment, welches relativ gewaltige Tumormassen abbaut, durchaus nicht gelingen wird. Ungleich wichtiger

1) Für die Anfertigung und Deutung der mikroskopischen Dauerpräparate sind wir Herrn Dr. Stahr, Assistent am Institut für Krebsforschung, zu besonderem Danke verpflichtet.



erscheint das Problem, die spezifischen fermentartigen Stoffe des karzinomatösen Organismus auch resorptiv und nicht nur auf dem naiven direkten Wege einzuführen.

Diese Versuche bieten eine Begründung für die v. Leyden-Bergellsche Theorie der Pathogenese des Karzinoms: „Dass das ungehinderte Wachstum des Tumors, welches ja seine Malignität darstellt, begründet ist in dem Mangel oder dem ungenügenden Gehalt des Organismus an einer fermenthydrolytischen Kraft, die wahrscheinlich spezifisch ist."

XI.

Kritiken und Referate.

Deutsches Bäderbuch, bearbeitet unter Mitwirkung des Kaiserlichen Gesundheitsamts von Himstedt (Freiburg), Hintz (Wiesbaden), Grünhut (Wiesbaden), Jacoby (Göttingen), Kaufmann (Berlin), Keilhack (Berlin), Kionka (Jena), Kraus (Berlin), Kremser (Berlin), Nicolas (Westerland-Sylt), Paul (München), Röchling (Misdroy), Scherrer (Ems), Schütze (Kösen), Winkler (Bad Nenndorf), Rost (Berlin), Sonntag und Auerbach (Berlin), unter Beihülfe von Buchkap (Berlin), Dietrich (Berlin), Lassar (Berlin), v. Leyden (Berlin), Merck (Darmstadt). Mit 13 Tafeln graphischer Darstellungen von Quellenanalysen, einer Uebersichtskarte und der Hellmannschen Regenkarte. Verlag von J. J. Weber, Leipzig 1907.

Mit dem vorliegenden Werk ist ein standard-work geschaffen, ein Denkmal deutscher Energie und deutschen Fleisses. In erschöpfender Weise finden wir in dem Deutschen Bäderbuche behandelt nicht nur die Mineralquellen, die Seebäder und Luftkurorte Deutschlands, sondern Artikel aus sachverständigster Feder vermitteln uns in der Einleitung das Verständnis aller derjenigen Faktoren, die in weitestem Masse Beziehung zur Balneologie haben.

Der geologische Teil (Keilhack) gibt uns ein anschauliches Bild von der Herkunft des Wassers und der in ihm enthaltenen Salze und Gase, von der Temperatur, von den Ursachen des Zutagetretens und den Beziehungen zwischen Mineral- und Grundwasser. Anhangsweise schliessen sich an diesen Teil Aufsätze über die Fassung von Mineralquellen (Scherrer), über die Trink- und Badeeinrichtungen in den Kurorten (Winckler), über die Abfüllung und den Versand von Mineralwässern (Kauffmann).

Der chemische Teil, von Paul in mustergiltiger Weise und vollendeter Klarheit verfasst, bezieht sich auf die für das Verständnis der balneotherapeutischen Mittel so wichtigen modernen Theorien der Lösung, der elektrolytischen Dissoziation und Osmose. Es folgt im Anhang zu diesem Teil ein Aufsatz Himstedts „Ueber Radioaktivität“.

Der nächste von E. Hintz und L. Grünhut bearbeitete Abschnitt „Besondere Grundsätze für die Darstellung der chemischen Analysenergebnisse“ ist insofern von besonderem Interesse, als er uns die Grundsätze darlegt, nach welchen im vorliegenden Werke die ebenfalls von den beiden genannten Autoren bearbeiteten Analysen der 650 untersuchten Quellen ausgeführt wurden. Ist es doch das erste Mal, dass die Analyse der Quellen in einer den modernen theoretischen Anschauungen Rechnung tragenden Weise, nach ihrem Gehalt an Jonen erfolgte. Der Praktiker wird aber Dank wissen, dass in den Analysen neben den Jonentabellen auch noch die älteren, häufig ja allerdings etwas willkürlichen Salztabellen aufgeführt sind.



Der pharmakologische Teil aus Jacobys Feder behandelt in ausführlicher Weise alle diejenigen Faktoren, denen wir die Balneotherapie zu verdanken haben.

Die dabei für die menschliche Pathologie speziell in Frage kommenden Gesichtspunkte unterzieht F. Kraus im „klinischen Teil" einer eingehenden und geistvollen Erörterung.

Der klimatologische Teil von Kremser und der volkswirtschaftliche Teil von Kauffmann beschliessen die allgemeine Einleitung.

Im Hauptteil sind den einzelnen Gruppen der Mineralquellen kurze Bemerkungen über physiologische Wirkung und Indikationen der betreffenden Quellen vorausgeschickt, ebenso den Kapiteln „Seebäder" und „Luftkurorte".

Dreizehn Tafeln graphischer Darstellungen von Quellenanalysen, eine Uebersichtskarte und die Hellmannsche Regenkarte vervollständigen das grossartige Werk.

Fleischmann (Berlin).

R. v. Jaksch, Klinische Diagnostik innerer Krankheiten. VI. Auflage. 640 S. Berlin und Wien 1907.

Als vor zwei Dezennien die erste Auflage der „Klinischen Diagnostik" von R. v. Jaksch erschien, fiel mir die Aufgabe zu, das Buch für eine medizinische Wochenschrift zu rezensieren. Wie alle übrigen Referenten begrüsste ich damals das neue Buch als ein ganz hervorragendes Ereignis auf dem Lehrmittel-Büchermarkt. Es geschah zum ersten Male, dass die bakteriologischen, chemischen und mikroskopischen Untersuchungsmethoden von berufener klinischer Seite zu einem einheitlichen Ganzen zusammengefasst wurden. Man konnte dem vortrefflich ausgestatteten, fast überall bis auf die letzten Quellen zurückgreifenden, sehr klar und übersichtlich angeordneten Werke eine glänzende Zukunft voraussagen. Dies hat sich durchaus bewahrheitet. Trotz zahlreicher, schwer ins Gewicht fallender Konkurrenten hat das Buch bis heute bei Aerzten und Studierenden den hervorragenden Platz behauptet, den es sich sofort bei seinem Erscheinen eroberte. Das Buch, in alle Kultursprachen übersetzt, wird jetzt von dem Verfasser in sechster, stark umgearbeiteter Auflage vorgelegt. In dem chemischen und mikroskopischen Teile sind mit weiser Kritik viele veraltete Untersuchungsmethoden, die in der fünften Auflage noch eine Stelle gefunden hatten, fortgelassen; dafür sind die sehr zahlreichen neuen Methoden und Ergebnisse, die die letzten Jahre brachten, gebührend berücksichtigt. Ohne Bedauern würden wir sehen, wenn aus den späteren Auflagen der Abschnitt über bakteriologische Untersuchung gänzlich gestrichen würde. Die 20 Seiten, die ihm gewidmet sind, reichen nicht hin, um auch nur das Allerwichtigste zur Kenntnis zu bringen, sodass die kursorische Behandlung dieses wichtigen Stoffes allzu grell gegen die sehr sorgfältige Durcharbeitung der anderen Teile absticht.

Die Quellenangaben, die in den ersten Auflagen manche Versehen und Ungenauigkeiten aufwiesen, haben eine gründliche Revision erfahren, was den Wert des Buches für den wissenschaftlichen Arbeiter wesentlich erhöht. Es gibt heute kein anderes zusammenfassendes Buch über klinische Chemie und Mikroskopie, aus dem man sich so leicht und sicher über alle wichtigen Fragen der Methodik und Diagnostik orientieren kann, wie aus dem vorliegenden.

C. von Noorden (Wien).



George Meyer, Prof., Das Rettungs- und Krankenbeförderungswesen im Deutschen Reiche. III. Ergänzungsband zum klinischen Jahrbuch. Jena 1906. G. Fischer.

Der um die Organisation des Rettungswesens hochverdiente Verf. hat auf Anregung des Zentralkomitees für das Rettungswesen in Preussen eine Umfrage über die humanitären, behördlichen und nicht behördlichen Einrichtungen veranstaltet. Die von 14674 Stadt- und Landgemeinden Deutschlands eingegangenen Sammelfragebogen wurden vom Verf. in eingehendster Weise bearbeitet und die gewonnenen Resultate durch 10 Kurventafeln und 4 Karten veranschaulicht. Das vorliegende Werk dokumentiert den grossen Fortschritt, den das Rettungs- und Krankentransportwesen im Zeitalter der Industrie erlangt hat, und ist von grossem Werte für alle Aerzte und Behörden, die sich mit sozial-medizinischen Fragen beschäftigen.

Paul Lazarus (Berlin).

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.



XII.

Aus dem Medizinisch-Poliklinischen Institut zu Berlin.
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Senator.)

Ueber das Verhalten der Leukozyten des Blutes bei Kälteeinwirkung.

Von

Stabsarzt Dr. **Schnütgen,**

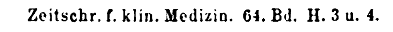
Assistent der klinischen Abteilung.

Das Verhalten der Blutkörper bei der Einwirkung von Kälte auf den Körper ist wiederholt untersucht worden. Einen Ueberblick über die Literatur gibt Becker in seiner Abhandlung „Ueber die Veränderungen der Zusammensetzung des Blutes durch vasomotorische Beeinflussungen, insbesondere durch Einwirkung von Kälte auf den ganzen Körper“ (Deutsches Archiv für klinische Medizin, Band 70, 1901, S. 17 ff.). Hiernach waren die Ergebnisse die, dass einige Autoren bei Kälteeinwirkung auf den Körper eine Verringerung der Blutkörperzahl in dem betroffenen Kapillargebiet und das entgegengesetzte Verhalten im übrigen Körperblut, bei Wärmeeinwirkung eine Vermehrung derselben in dem betroffenen Kapillargebiet und wieder das entgegengesetzte Verhalten im übrigen Körperblut fanden. Andere Autoren kamen zu ganz entgegengesetzten Resultaten, d. h. sie konstatierten eine Zunahme der Zahl der Blutkörper bei Kälteeinwirkung und umgekehrt eine Abnahme der Blutkörperzahl. Fast alle Autoren sind der Ansicht, dass diese Veränderungen bald wieder ausgeglichen werden. Des Weiteren stellten einige Forscher eine prozentuell ungefähr gleichmässige Vermehrung bezw. Abnahme der Leukozyten und Erythrozyten, andere bei Kälteeinwirkung oft eine ungleich stärkere Vermehrung der Leukozyten, Friedländer[1]) sowohl bei Kälte- wie bei Wärmeeinwirkung eine Hyperleukozytose in den Kapillaren fest. Als Ursache für die durch Kälteeinwirkung auftretende Leukozytose werden Uebertritt von neugebildeten oder aus Bildungsstätten ausgeschwemmten Leukozyten im Blut oder eine andere Verteilung der Leukozyten angesehen. Letztere Annahme ist wohl die richtige. Sie wird auch von der W. Winternitzschen Schule[2]) vertreten.

---

1) Verh. des Kongr. f. innere Med. 1897. S. 386.

2) Strassor, Die Wirkung der Hydrotherapie auf Kreislauf und Blut. Wiener med. Wochenschr. 1899. No. 16.





Becker ist bei seinen genauen Untersuchungen, die sich ausschliesslich auf die Zählung der roten und weissen Blutkörperchen erstreckten, zu dem Resultat gekommen, dass in Kapillaren und den zugehörigen Venen unter normalen Verhältnissen die Zahl der roten und weissen Blutkörperchen annähernd gleich ist, dass bei Kälteeinwirkung auf die ganze Körperoberfläche in den Kapillaren der Haut fast durchweg eine Vermehrung der roten und weissen Blutkörperchen, und zwar die der letzteren in bedeutenderem Masse, gefunden wird. In den Venen war eine Vermehrung der roten und meist eine Verminderung der weissen Blutkörper zu konstatieren, welch letztere nach Kälteeinwirkung bedeutend geringer war als in den zugehörigen Kapillaren. Im Verlauf einer Stunde waren die Blutveränderungen fast immer wieder ausgeglichen, oft zeigte sich dann eine Abnahme der Zahl der Blutkörper auch gegenüber der vor der Kälteeinwirkung gefundenen Zahl.

Mit Rücksicht auf die nach der überwiegenden Mehrzahl der Forschungen als zu Recht bestehend anzunehmende Tatsache, dass die Leukozyten bei Einwirkung von Kälte sich vermehren, sollte in erster Linie durch die von mir vorgenommenen Untersuchungen festgestellt werden, welche Arten der Leukozyten überhaupt und mit wie hoher Prozentzahl die jeweiligen sich bei der Vermehrung infolge der Kälteeinwirkung beteiligen. Gleichzeitig sollten die Versuche jedoch sich auch noch auf die Prüfung des Verhaltens der Zahl der roten und weissen Blutkörperchen bei Kälte- und Wärmeeinwirkung bezüglich ihrer Vermehrung oder Verminderung erstrecken, ferner nachweisen, wie prozentuell die Teilnahme der einzelnen Arten der Leukozyten bei der Vermehrung oder Verminderung nach Einwirkung von Wärme, des Weiteren nach Einwirkung von Wärme und Kälte zu fast gleicher Zeit bei ein und derselben Person an verschiedenen Körperstellen und endlich bei der Entnahme des Blutes aus Fingerbeere bezw. Ohrläppchen im Vergleich zu dem aus einer Vene bei ein und derselben Person sich gestalte.

Es sei noch bemerkt, dass die Zählung der Blutkörper in der Thoma-Zeissschen Zählkammer geschah und das Zeisssche Mikroskop mit Oelimmersion $^1/_{12}$ und Okular II gebraucht wurde. Zur Prüfung der Blutpräparate wurde fast ausschliesslich May-Grünwalds Methylenblau-Eosin, in einigen wenigen Fällen auch Ehrlichs Triazidmischung benutzt. Die Prüfungen wurden unmittelbar vor einem kalten oder warmen Bade, sofort hinterher und eine Stunde später bei leicht und schwerer erkrankten Personen geraume Zeit vor oder nach dem Mittagessen vorgenommen. Das warme Bad hatte immer eine Temperatur von 35° C. und eine Dauer von 15 Minuten; das kalte Bad wurde so verabfolgt, dass sich an $^1/_4$stündiges Bad von 30° C. eine 3—4 Minuten dauernde kalte Douche anschloss. Absichtlich wurden nur erkrankte Personen, auch solche mit Blutkrankheiten, zu den Versuchen

ausgewählt, weil bei vielen ja oft von vornherein ohne weitere Einwirkung bereits eine Vermehrung der Leukozyten zu erwarten ist und eine gesteigerte Vermehrung nach Kälteapplikation um so deutlicher die Richtigkeit der bislang gefundenen Resultate beweisen musste.

Im folgenden seien nun die einzelnen Versuche mitgeteilt, und zwar zunächst diejenigen, bei welchen ein warmes Bad verabfolgt wurde.

I. Fall. 11. 3. 07. Hermann D., 55 Jahre alt. Myokarditis, Nephritis chronica interstitialis, 3 Karbunkel, Pleuritis exsudativa sin.

	Vor dem warmen Bade	Unmittelbar nach dem warmen Bade	1 Stunde nach dem warmen Bade	Bemerkungen
E[1])	5 880 000	6 000 000	6 400 000	Die Entnahmestelle des Blutes war das Ohrläppchen
L[2])	5800	4800	4800	
V d E z L[3])	1 : 1013	1 : 1254	1 : 1333	
N Z[4])	76 pCt. = 4408	77 pCt. = 3696	78,6 pCt. = 3772,8	
Ly[5])	22 pCt. = 1276	23 pCt. = 1104	19,7 pCt. = 945,6	
Eo Z[6])	2 pCt. = 116	—	1,7 pCt. = 81,6	
Sa[7])	100 pCt. = 5800	100 pCt. = 4800	100 pCt. = 4800,0	

II. Fall. 20. 3. 07. Franz Schr., 43 Jahre alt. Nephritis interstitialis chronica, Volumen hepatis et lienis auctum (Amyloid?). Polyarthritis rheumatica chronica, Kephalalgie.

	Vor dem warmen Bade	Unmittelbar nach dem warmen Bade	1 Stunde nach dem warmen Bade	Bemerkungen
E	4 600 000	5 800 000	5 760 000	Die Entnahmestelle des Blutes war das Ohrläppchen
L	8900	7800	8400	
V d E z L	1 : 516	1 : 743	1 : 685	
N Z	64,6 pCt. = 5749,4	61,3 pCt. = 4781,4	64,8 pCt. = 5443,2	
Ly	33,3 pCt. = 2963,7	35,5 pCt. = 2769,0	31,5 pCt. = 2646,0	
Eo Z	2,1 pCt. = 186,9	3,2 pCt. = 249,6	3,7 pCt. = 310,8	
Sa	100 pCt. = 8900,0	100 pCt. = 7800,0	100 pCt. = 8400,0	

III. Fall. 21. 3. 07. Josef K., 23 Jahre alt. Polyarthritis rheumatica acuta.

	Vor dem warmen Bade	Unmittelbar nach dem warmen Bade	1 Stunde nach dem warmen Bade	Bemerkungen
E	4 680 000	5 280 000	5 720 000	Die Entnahmestelle des Blutes war das Ohrläppchen
L	7500	7000	7600	
V d E z L	1 : 624	1 : 754	1 : 752	
N Z	60 pCt. = 4500	62,3 pCt = 4361	65,7 pCt. = 4993,2	
Ly	36,7 pCt. = 2752,5	34,4 pCt. = 2408	31,3 pCt. = 2378,8	
Eo Z	3,3 pCt. = 247,5	3,3 pCt. = 231	3 pCt. = 228	
Sa	100 pCt. = 7500,0	100 pCt. = 7000	100 pCt. = 7600,0	

1) E = Erythrozyten. 2) L = Leukozyten. 3) V d E z L = Verhältnis der Erythrozyten zu den Leukozyten. 4) N Z = Neutrophile Zellen. 5) Ly = Lymphozyten. 6) Eo Z = Eosinophile Zellen. 7) Sa = Summe.



IV. Fall. 22. 3. 07. Francesco F., 21 Jahre alt. Polyarthritis rheumatica acuta (Rückfall).

	Vor dem warmen Bade	Unmittelbar nach dem warmen Bade	1 Stunde nach dem warmen Bade	Bemerkungen
E	5 280 000	5 400 000	6 200 000	Die Entnahmestelle des Blutes war das Ohrläppchen.
L	7800	7500	7600	
V d E z L	1 : 676	1 : 770	1 : 815	
N Z	68,1 pCt. = 5311,8	67,3 pCt. = 5047,5	62,9 pCt. = 4780,4	
Ly	27,6 pCt. = 2152,8	26,4 pCt. = 1980	35,1 pCt. = 2667,6	
Eo Z	4,3 pCt. = 335,4	6,3 pCt. = 472,5	2 pCt. = 152	
Sa	100 pCt. = 7800,0	100 pCt. = 7500,0	100 pCt. = 7600,0	

Die roten Blutkörperchen waren unmittelbar nach dem warmen Bade jedes Mal vermehrt und hielten sich auch nach einer Stunde fast in gleicher Höhe oder nahmen sogar noch zu, die weissen Blutkörperchen nahmen dagegen stets unmittelbar nach dem warmen Bade ab und zeigten nach Verlauf einer Stunde die Tendenz, die ursprüngliche Zahlengrösse wieder zu erreichen, wenn nicht sogar zu überschreiten. Das Verhältnis der roten zu den weissen Blutkörpern wuchs in allen Fällen sofort nach dem warmen Bade und war auch nach einer Stunde ausschliesslich noch gegen dasjenige vor dem Bade erhöht. Die Beteiligung der einzelnen Formen der Leukozyten geht aus den vorstehenden Tabellen hervor. In 2 Fällen stieg die Zahl der neutrophilen Zellen unmittelbar nach dem warmen Bade und eine Stunde später, in einem Fall zeigte sich kein wesentlicher Unterschied, in einem sank dieselbe. Die Zahl der Lymphozyten war in 3 Fällen nach dem warmen Bade vermindert, in einem 1 Stunde nach demselben beträchlich gesteigert. Die Prozentzahl der eosinophilen Zellen verkleinerte sich zumeist nach Wärmeapplikation; nur in einem Falle wurde sie grösser. Mit der absoluten Zunahme der Zahl der neutrophilen Zellen beobachtete man meist eine absolute Abnahme derjenigen der Lymphozyten.

Eine zweite Art der Untersuchungen bestand darin, dass bei ein und derselben erkrankten Person an verschiedenen Körperstellen das Verhalten der Blutkörper und der einzelnen Arten der Leukozyten näher bestimmt wurde, indem nach einem Vollbade von 33° C. und $^1/_4$ stündiger Dauer ein Arm warm und der andere kalt gedoucht wurde.

(Siehe nebenstehende Tabellen, Fall V bis VIII.)

Beim Vergleich dieser Versuchsreihe findet man zunächst wieder in allen Fällen an der Seite der Wärmeapplikation das bereits vorher geschilderte Verhalten der roten und weissen Blutkörperchen und der einzelnen Arten der Leukozyten. Einmal war allerdings eine Stunde nach dem Bade die Zahl der Leukozyten sehr gestiegen (siehe Fall V). Dadurch wurde auch das Verhältnis der roten zu den weissen Blut-



V. Fall. 14. 3. 07. Jacob G., 23 Jahre alt. Pharyngitis, Tracheitis, Laryngitis, Tonsillitis.

	Vor dem Bade	Unmittelbar nach dem Bade recht. Arm, warm,	link. Arm, kalt,	1 Stunde nach dem Bade recht. Arm, warm,	link. Arm, kalt,	Bemerkungen
E	6 800 000	8 800 000	4 560 000	5 140 000	5 200 000	Die Entnahmestelle des Blutes war die Fingerbeere.
L	5800	5200	8000	8100	8400	
V d E z L	1 : 1172	1 : 1692	1 : 570	1 : 634	1 : 618	
N Z	82,1 pCt. = 4761,8	75,4 pCt. = 3920,8	70,3 pCt. = 5624	70,4 pCt. = 5702,4	72,1 pCt. = 6056,4	Färbung der Blutpräparate mit Ehrlichs Triazidmischung.
Ly	16,4 pCt. = 951,2	22,8 pCt. = 1185,6	25,7 pCt. = 2056	25,9 pCt. = 2097,9	25,7 pCt. = 2158,8	
Eo Z	1,5 pCt. = 87	1,8 pCt. = 93,6	4 pCt. = 320	3,7 pCt. = 299,7	2,2 pCt. = 184,8	
Sa	100 pCt. = 5800,0	100 pCt. = 5200,0	100 pCt. = 8000	100 pCt. = 8100,0	100 pCt. = 8400,0	

VI. Fall. 26. 3. 07. Wilhelm H., 19 Jahre alt. Catarrhus apicis utriusque.

	Vor dem Bade	Unmittelbar nach dem Bade recht. Arm, warm	link. Arm, kalt,	1 Stunde nach dem Bade recht. Arm, warm	link. Arm, kalt,	Bemerkungen
E	5 360 000	6 000 000	5 730 000	5 750 000	5 560 000	Die Entnahmestelle des Blutes war die Fingerbeere.
L	6000	5200	6200	5200	6800	
V d L z L	1 : 893	1 : 1154	1 : 924	1 : 1106	1 : 853	
N Z	60 pCt. = 3600	63,6 pCt. = 3307,2	71,8 pCt. = 4451,6	60,2 pCt. = 3130,4	51,1 pCt. = 3474,8	
Ly	38 pCt. = 2280	34,1 pCt. = 1773,2	26,9 pCt. = 1667,8	37,2 pCt. = 1934,4	47,8 pCt. = 3250,4	
Eo Z	2 pCt. = 120	2,3 pCt. = 119,6	1,3 pCt. = 80,6	2,6 pCt. = 135,2	1,1 pCt. = 74,8	
Sa	100 pCt. = 6000	100 pCt. = 5200,0	100 pCt. = 6200,0	100 pCt. = 5200,0	100 pCt. = 6800,0	

VII. Fall. 3. 4. 07. Frau Anna E., 49 Jahre alt. Tabes dorsalis.

	Vor dem Bade	Unmittelbar nach dem Bade recht. Arm, warm	link. Arm, kalt,	1 Stunde nach dem Bade recht. Arm, warm	link. Arm, kalt,	Bemerkungen
E	3 768 000	3 892 000	3 470 000	3 650 000	4 200 000	Die Entnahmestelle des Blutes war die Fingerbeere.
L	8400	7200	9200	5650	8800	
V d E z L	1 : 418	1 : 540	1 : 377	1 : 646	1 : 477	
N Z	66,2 pCt. = 5560,8	55,3 pCt. = 3981,6	52,8 pCt. = 4857,6	58,9 pCt. = 3327,9	57,2 pCt. = 5033,6	
Ly	29,4 pCt. = 2469,6	41.2 pCt. = 2966,4	44 pCt. = 4048	37,8 pCt. = 2135,7	37.1 pCt. = 3264,8	
Eo Z	4,4 pCt. = 369,6	3,5 pCt. = 252	3,2 pCt. = 294,4	3,3 pCt. = 186,4	5,7 pCt. = 501,6	
Sa	100 pCt. = 8400,0	100 pCt. = 7200,0	100 pCt. = 9200,0	100 pCt. = 5650,0	100 pCt. = 8800,0	



VIII. Fall. 5. 6. 07. Hugo Sch., 19 Jahre alt. Phthisis pulm. (Bazillenbefund).

	Vor dem Bade	Unmittelbar nach dem Bade		1 Stunde nach dem Bade		Bemerkungen
		recht. Arm, warm,	link. Arm, kalt,	recht. Arm, warm	link. Arm, kalt,	
E	3 640 000	4 200 000	3 650 000	5 000 000	3 936 000	Die Entnahmestelle des Blutes war die Fingerbeere.
L	9200	7300	9600	8800	9200	
V d E z L	1 : 395	1 : 575	1 : 380	1 : 568	1 : 427	
N Z	72 pCt. = 6624	73,8 pCt. = 5387,4	75,6 pCt. = 7257,6	75,7 pCt. = 6661,6	74 pCt. = 6808	
Ly	25,8 pCt. = 2373,6	24,6 pCt. = 1795,8	23,3 pCt. = 2236,8	22,9 pCt. = 2015,2	24,7 pCt. = 2272,4	
Eo Z	2,2 pCt. = 202,4	1,6 pCt. = 116,8	1,1 pCt. = 105,6	1,4 pCt. = 123,2	1,3 pCt. = 119,6	
Sa	100 pCt. = 9200,0	100 pCt. = 7300,0	100 pCt. = 9600,0	100 pCt. = 8800,0	100 pCt. = 9200,0	

körperchen recht ungünstig. Eine bestimmte Ursache konnte nicht ausfindig gemacht werden. Die Auszählung fand hierbei mehrfach und ganz genau statt. Die Zahl der roten Blutkörperchen war auf der Seite der Kälteanwendung in 2 Fällen vermehrt, in einem Fall ohne wesentliche Veränderung und in einem herabgesetzt. In allen Fällen konnte man eine zum Teil erhebliche Zunahme der Leukozyten beobachten. Das Verhältnis der roten zu den weissen Blutkörperchen sank in 3 Fällen unmittelbar nach dem kalten Bade, in einem stieg es etwas an; nach einer Stunde war 3mal die ursprüngliche Verhältniszahl überschritten, 1mal wurde sie nicht erreicht. Die Menge der neutrophilen Zellen sank und stieg unmittelbar und eine Stunde nach dem kalten Bade je 2mal. Die Lymphozytenzahl war unmittelbar und eine Stunde nach dem kalten Bade je 2mal vermindert und vermehrt. Die eosinophilen Zellen zeigten unmittelbar nach dem kalten Bade 3mal eine Abnahme, 1mal eine Zunahme, eine Stunde nach dem kalten Bade je 2mal eine Vermehrung und Verminderung. Mit der Steigerung oder Herabsetzung der Zahl der neutrophilen Zellen beobachtete man meist auch wieder das umgekehrte Verhalten der Lymphozyten. Betrachtet man ferner das Verhalten der Blutkörper nach Wärme- und Kälteeinwirkung zu einander, so findet man, dass unmittelbar und eine Stunde nach einem kalten Bade die Zahl der roten Blutkörper geringer und die Menge der weissen Blutkörper grösser ist und dass die Verhältniszahlen der roten zu den weissen Blutkörperchen kleiner sind als nach einem warmen Bade. Die Zahl der neutrophilen Zellen war prozentuell nach dem kalten Bade mehrfach geringer als nach dem warmen Bade, und zwar sowohl unmittelbar wie eine Stunde nachher, dementsprechend diejenige der Lymphozyten grösser; die der eosinophilen Zellen war meist kleiner.

Weiterhin schliessen sich nunmehr die Versuche an, bei welchen ein kaltes Bad genommen wurde.



IX. Fall. 9. 3. 07. Herm. B., 23 Jahre alt. Perityphlitis. Beim Krankheitsbeginn am 28. 2. 07. wurden 4 800 000 Erythrozyten und 7800 Leukozyten (Verh. 1 : 615) gefunden.

	Vor dem kalten Bade	Unmittelbar nach dem kalten Bade	1 Stunde nach dem kalten Bade	Bemerkungen
E	5 800 000	4 720 000	4 040 000	Die Entnahmestelle des Blutes war die Fingerbeere.
L	6400	7200	7500	
V d E z L	1 : 906	1 : 655	1 : 538	
N Z	82 pCt. = 5248	80 pCt. = 5760	71 pCt. = 5325	
Ly	16 pCt. = 1024	17,5 pCt. = 1260	26 pCt. = 1950	
Eo Z	2 pCt. = 128	2,5 pCt. = 180	3 pCt. = 225	
Sa	100 pCt. = 6400,0	100 pCt. = 7200,0	100 pCt. = 7500	

X. Fall. 10. 3. 07. Friedrich G., 26 Jahre alt. Gonorrhoe. Gonorrhoische Gelenkschwellungen.

	Vor dem kalten Bade	Unmittelbar nach dem kalten Bade	1 Stunde nach dem kalten Bade	Bemerkungen
E	3 900 000	4 396 000	4 640 000	Die Entnahmestelle des Blutes war das Ohrläppchen. Die Färbung der Blutpräparate geschah mit Ehrlichs Triazidmischung.
L	5600	5800	6600	
V d E z L	1 : 694	1 : 752	1 : 703	
N Z	72 pCt. = 4032	76 pCt. = 4408	71 pCt. = 4686	
Ly	25,7 pCt. = 1439,2	21,5 pCt. = 1247	26,9 pCt. = 1775,4	
Eo Z	2,3 pCt. = 128,8	2,5 pCt. = 145	2,1 pCt. = 138,6	
Sa	100 pCt. = 5600,0	100 pCt. = 5800	100 pCt. = 6600,0	

XI. Fall. 17. 3. 07. Julius W., 53 Jahre alt. Nephrolithiasis, Zystitis.

	Vor dem kalten Bade	Unmittelbar nach dem kalten Bade	1 Stunde nach dem kalten Bade	Bemerkungen
E	5 000 000	6 000 000	4 520 000	Die Entnahmestelle des Blutes war die Fingerbeere.
L	12 000	13 200	11 200	
V d E z L	1 : 416	1 : 454	1 : 401	
N Z	73,3 pCt. = 8796	74 pCt. = 9768	71,4 pCt. = 7996,8	
Ly	26,7 pCt. = 3204	23,6 pCt. = 3115,2	26,2 pCt. = 2934,4	
Eo Z	—	2,4 pCt. = 316,8	2,4 pCt. = 268,8	
Sa	100 pCt. = 12000	100 pCt. = 13200,0	100 pCt. = 11200,0	

XII. Fall. 19. 3. 07. Adolf G., 20 Jahre alt. Catarrhus apicis utriusque.

	Vor dem kalten Bade	Unmittelbar nach dem kalten Bade	1 Stunde nach dem kalten Bade	Bemerkungen
E	5 140 000	4 840 000	5 280 000	Die Entnahmestelle des Blutes war das Ohrläppchen.
L	8800	12 000	9600	
V d E z L	1 : 584	1 : 403	1 : 550	
N Z	72,1 pCt. = 6344,8	73,3 pCt. = 8796	79,3 pCt. = 7612,8	
Ly	27,9 pCt. = 2455,2	22 pCt. = 2640	19 pCt. = 1824	
Eo Z	—	4,7 pCt. = 564	1,7 pCt. = 163,2	
Sa	100 pCt. = 8800,0	100 pCt. = 12000	100 pCt. = 9600,0	



Unmittelbar und eine Stunde nach Verabfolgung eines kalten Bades war je 2 mal die Zahl der roten Blutkörperchen vermehrt und vermindert, die der weissen stets vermehrt, ausgenommen in Fall XI eine Stunde nach dem kalten Bade. Das Verhältnis der roten zu den weissen Blutkörperchen sank nach dem kalten Bade 3 mal, 1 mal stieg es etwas an. Die Verhältniszahl der neutrophilen Zellen wuchs unmittelbar nach dem kalten Bade 3 mal, 1 mal wurde sie kleiner; eine Stunde nach dem kalten Bade hatte sie 3 mal ab- und 1 mal zugenommen. Die Lymphozyten zeigten unmittelbar nach dem kalten Bade 1 mal eine Vermehrung und 3 mal eine Verminderung, eine Stunde nach dem kalten Bade 3 mal eine Zunahme und 1 mal eine Abnahme. Die eosinophilen Zellen waren nach dem kalten Bade meist vermehrt. Die verschiedenen Formen der Leukozyten verhalten sich zu einander so, dass die neutrophilen Zellen sich nach dem kalten Bade, umgekehrt wie nach einem warmen Bade, vermindern, und dass die Lymphozyten zunehmen, eine Tatsache, welche bei der folgenden Reihe von Versuchen noch deutlicher hervortritt. Diese Untersuchungen wurden auch noch deshalb vorgenommen, um das Verhalten des direkt aus einer Vene entnommenen Blutes zu dem aus den Kapillaren festzustellen.

(Siehe die folgenden Tabellen, Fall XIII bis XV.)

In diesen vorgezeichneten Fällen sind mit Ausnahme von je 2 mal sowohl die roten wie die weissen Blutkörperchen nach dem kalten Bade vermehrt gewesen. Die Verhältniszahl der roten zu den weissen Blutkörpern sank 3 mal und stieg 9 mal. Die neutrophilen Zellen waren prozentuell unmittelbar und eine Stunde nach dem kalten Bade 8 mal

XIII. Fall. 8. 4. 07. Gustav W., 35 Jahre alt. Phthisis pulmonum (Bazillenbefund, Kavernen).

	Vor dem kalten Bade		Unmittelbar nach dem kalten Bade		1 Stunde nach dem kalten Bade		Bemerkungen
	Fingerbeere	Vene	Fingerbeere	Vene	Fingerbeere	Vene	
E	3 660 000	4 000 000	4 440 000	4 900 000	4 120 000	4 320 000	
L	9200	10 600	9200	9200	10 800	10 400	
V d E z L	1 : 397	1 : 377	1 : 482	1 : 532	1 : 381	1 : 415	
N Z	60,5 pCt. = 5566	50,1 pCt. = 5310,6	58,5 pCt. = 5382	61,8 pCt. = 5685,6	65,3 pCt. = 7052,4	63,1 pCt. = 6562,4	
Ly	37 pCt. = 3404	46,2 pCt. = 4897,2	39,2 pCt. = 3606,4	30,9 pCt. = 2842,8	32,3 pCt. = 3488,4	32,6 pCt. = 3390,4	
Eo Z	1,5 pCt. = 138	1,3 pCt. = 137,8	1,5 pCt. = 138	4,3 pCt. = 395,6	0,8 pCt. = 86,4	1,3 pCt. = 135,2	
M Z [1])	1 pCt. = 92	2,4 pCt. = 254,4	0,8 pCt. = 73,6	3 pCt. = 276	1,6 pCt. = 172,8	3 pCt. = 312	
Sa	100 pCt. = 9200	100 pCt. = 10600,0	100 pCt. = 9200,0	100 pCt. = 9200,0	100 pCt. = 10800,0	100 pCt. = 10400,0	

1) M Z = Mastzellen.



XIV. Fall. 10. 4. 07. August D., 35 Jahre alt. Bronchitis diffusa acuta.

	Vor dem kalten Bade		Unmittelbar nach dem kalten Bade		1 Stunde nach dem kalten Bade		Bemerkungen
	Fingerbeere	Vene	Fingerbeere	Vene	Fingerbeere	Vene	
E	5 200 000	4 800 000	5 500 000	5 750 000	5 200 000	5 600 000	
L	6800	6720	6800	7600	7000	7200	
V d E z L	1 : 764	1 : 714	1 : 808	1 : 756	1 : 743	1 : 777	
N Z	60,3 pCt. = 4100,4	63,8 pCt. = 4287,4	58,3 pCt. = 3964,4	52,2 pCt. = 3967,2	58,1 pCt. = 4067	57,3 pCt. = 4125,6	
Ly	34,9 pCt. = 2373,2	28,7 pCt. = 1928,6	37,5 pCt. = 2550	39,4 pCt. = 2994,4	37,1 pCt. = 2597	37,3 pCt. = 2685,6	
Eo Z	3,2 pCt. = 217,6	5,4 pCt. = 362,9	2,8 pCt. = 190,4	5,6 pCt. = 425,6	3,2 pCt. = 224	4 pCt. = 288	
M Z	1,6 pCt. = 108,8	2,1 pCt. = 141,1	1,4 pCt. = 95,2	2,8 pCt. = 212,8	1,6 pCt. = 112	1,4 pCt. = 100,8	
Sa	100 pCt. = 6800,0	100 pCt. = 6720,0	100 pCt. = 6800,0	100 pCt. = 7600,0	100 pCt. = 7000,0	100 pCt. = 7200,0	

XV. Fall. 13. 4. 07. Paul H., 33 Jahre alt. Polyarthritis rheumatica acuta.

	Vor dem kalten Bade		Unmittelbar nach dem kalten Bade		1 Stunde nach dem kalten Bade		Bemerkungen
	Fingerbeere	Vene	Fingerbeere	Vene	Fingerbeere	Vene	
E	5 000 000	4 520 000	4 520 000	5 200 000	5 700 000	6 000 000	
L	7700	8000	8800	7600	8400	8400	
V d E z L	1 : 649	1 : 565	1 : 513	1 : 684	1 : 678	1 : 714	
N Z	58,8 pCt. = 4527,6	58,2 pCt. = 4656	53,1 pCt. = 4672,8	51,2 pCt. = 3891,2	52,8 pCt. = 4435,2	62,2 pCt. = 5224,8	
Ly	36,8 pCt. = 2833,6	36,4 pCt. = 2912	42,3 pCt. = 3722,4	44,5 pCt. = 3382	43,7 pCt. = 3670,8	33,4 pCt. = 2805,6	
Eo Z	4,4 pCt. = 338,8	3,6 pCt. = 288	3 pCt. = 264	3,1 pCt. = 235,6	2,6 pCt. = 218,4	3,3 pCt. = 277,2	
M Z	—	1,8 pCt. = 144	1,6 pCt. = 140,8	1,2 pCt. = 91,2	0,9 pCt. = 75,6	1,1 pCt. = 92,4	
Sa	100 pCt. = 7700,0	100 pCt. = 8000	100 pCt. = 8800,0	100 pCt. = 7600,0	100 pCt. = 8400,0	100 pCt. = 8400,0	

vermindert und 4 mal vermehrt, die Lymphozyten waren demgegenüber wieder 8 mal vermehrt und 4 mal vermindert. Die Zahl der eosinophilen Zellen nahm 8 mal ab und 4 mal zu, die der Mastzellen sank und stieg je 6 mal. Die Verminderungszahl der neutrophilen Zellen war also doppelt so gross als die Vermehrungszahl, und umgekehrt die der Lymphozyten doppelt so klein. Betrachten wir weiterhin das Verhalten des Blutes aus den Venen und Kapillaren, so sind grosse Unterschiede in der Zahl der roten und weissen Blutkörperchen ohne Kälteeinwirkung nicht nachzuweisen. Unmittelbar und eine Stunde nach einem kalten Bade stieg fast durchweg bei beiden Untersuchungsarten die Zahl der roten wie die der weissen Blutkörper; nur je 1 mal sank dieselbe. Die Verhältniszahlen der roten zu den weissen Blutkörpern schwankten etwas



mehr. Zumeist war vor der Kälteeinwirkung die prozentuelle Zahl der neutrophilen Zellen aus dem Blute der Venen und Kapillaren annähernd gleich; unmittelbar und eine Stunde nach dem kalten Bade zeigten sich mehrfach etwas grössere Unterschiede; ein ähnliches Verhalten boten auch die Lymphozyten, eosinophilen und Mastzellen; die Schwankungen waren jedoch geringer.

Endlich seien hier noch die verschiedenen Versuche erwähnt, welche bei verschiedenen Blutkrankheiten gemacht wurden.

XVI. Fall. 4. 4. 07. Elisabeth Gr., $13^1/_2$ Jahre alt. Pseudoleukämie (Hodgkinsche Krankheit). Schwellung der Hals-, vornehmlich Achsel-, Kubital- und Inguinaldrüsen. Cor.: Systolisches Geräusch an der Spitze, 2. Töne klappend. Körpergewicht innerhalb 4 Monate (Dezember 1906 bis März 1907) zwischen 54,0 bis 52,5 kg (also Abnahme trotz kräftiger, entsprechender Ernährung). Im Stuhl keine Parasiten-Eier und kein Sanguis [Benzidin-Probe negativ nach fleischfreier Kost]. Hämoglobingehalt des Blutes 75 (Tallqvist).

	Vor dem kalten Bade	Unmittelbar nach dem kalten Bade	1 Stunde nach dem kalten Bade	Bemerkungen
E	3 900 000	4 500 000	4 000 000	Die Entnahmestelle des Blutes war die Fingerbeere.
L	7500	8100	9000	
VdE z L	1 : 520	1 : 515	1 : 445	
N Z	65,4 pCt. = 4905	68,9 pCt. = 5580,9	67,1 pCt. = 6039	
K Ly [1]	18,4 pCt. = 1380	18,9 pCt. = 1530,9	20,9 pCt. = 1881	
G Ly [2]	15,1 pCt. = 1132,5	10,8 pCt. = 874,8	10,9 pCt. = 981	
Eo Z	1,1 pCt. = 82,5	1,4 pCt. = 113,4	1,1 pCt. = 99	
Sa.	100 pCt. = 7500,0	100 pCt. = 8100,0	100 pCt. = 9000	

XVII. Fall. 29. 3. 07. Frau Ernestine K., 46 Jahre alt. Lymphatische Leukämie. Hämoglobingehalt 80 (Tallqvist).

	Vor dem kalten Bade	Unmittelbar nach dem kalten Bade	1 Stunde nach dem kalten Bade	Bemerkungen
E	4 050 000	4 500 000	6 700 000	Die Entnahmestelle des Blutes war die Fingerbeere.
L	10 100	9200	7400	
V d E z L	1 : 401	1 : 489	1 : 905	
N Z	38,9 pCt. = 3928,9	53,4 pCt. = 4912,8	35,9 pCt. = 2656,6	
K Ly	36,4 pCt. = 3676,4	19,2 pCt. = 1766,4	28,2 pCt. = 2086,8	
G Ly	21,2 pCt. = 2121,2	24,6 pCt. = 2263,2	31,1 pCt. = 2301,4	
Eo Z	2,5 pCt. = 252,5	1,4 pCt. = 128,8	3,8 pCt. = 281,2	
M Z	1 pCt. = 101	1,4 pCt. = 128,8	1 pCt. = 74	
Sa.	100 pCt. = 10100,0	100 pCt. = 9200,0	100 pCt. = 7400,0	

1) K Ly = Kleine Lymphozyten.
2) G Ly = Grosse Lymphozyten.



XVIII. Fall. 27. 3. 07. Julius St., 41 Jahre alt. Gemischtzellige Leukämie. Hämoglobingehalt 75 (Tallqvist).

	Vor dem kalten Bade	Unmittelbar nach dem kalten Bade	1 Stunde nach dem kalten Bade	Bemerkungen
E	4 065 000	4 320 000	5 300 000	Die Entnahmestelle des Blutes war das Ohrläppchen.
L	30 000	26 500	24 800	
V d E z L	1 : 135	1 : 163	1 : 213	
N Z	68,9 pCt. = 20670	83,5pCt.=22127,5	63,5pCt.=15748	
K Ly	12,9 pCt. = 3870	6,5 pCt. = 1722,5	15,7 pCt. = 3893,6	
G Ly	14 pCt. = 4200	7,8 pCt. = 2067	13,9 pCt. = 3447,2	
Eo Z	3,1 pCt. = 930	2,2 pCt. = 583	4,3 pCt. = 1066,4	
M Z	1,1 pCt. = 330	—	2,6 pCt. = 644,8	
Sa.	100 pCt. = 30000	100pCt.=26500,0	100pCt.=24800,0	

XIX. Fall. 7. 4. 07. Wiederholung von Fall XVIII.

	Vor dem kalten Bade	Unmittelbar nach dem kalten Bade	1 Stunde nach dem kalten Bade	Bemerkungen
E	4 640 000	5 360 000	5 200 000	Die Entnahmestelle des Blutes war das Ohrläppchen.
L	43 200	34 800	29 600	
V d E z L	1 : 107	1 : 154	1 : 175	
N Z	77 pCt. = 33264	81,1pCt.=28222,8	80,3pCt.=23768,8	
K Ly	8,3 pCt. = 3585,6	7,2 pCt. = 2505,6	7,9 pCt. = 2338,4	
G Ly	9,7 pCt. = 4190,4	8,5 pCt. = 2958	8,6 pCt. = 2545,6	
Eo Z	3,4 pCt. = 1468,8	2,2 pCt. = 765,6	1,9 pCt. = 562,4	
M Z	1,6 pCt. = 691,2	1 pCt. = 348	1,3 pCt. = 384,8	
Sa.	100pCt.=43200,0	100pCt.=34800,0	100pCt.=29600,0	

XX. Fall. 14. 4. 07. Wiederholung von Fall XVIII.

	Vor dem kalten Bade	Unmittelbar nach dem kalten Bade	1 Stunde nach dem kalten Bade	Bemerkungen
E	4 720 000	5 360 000	5 760 000	Die Entnahmestelle des Blutes war die Fingerbeere.
L	65 000	57 000	48 000	
V d E z L	1 : 72	1 : 94	1 : 120	
N Z	73,2 pCt. = 47580	82,3 pCt. = 46911	78,2 pCt. = 37536	
K Ly	10,4 pCt. = 6760	7,1 pCt. = 4047	8,7 pCt. = 4176	
G Ly	11,7 pCt. = 7605	8,3 pCt. = 4731	9,2 pCt. = 4416	
Eo Z	3,1 pCt. = 2015	1,4 pCt. = 798	2,3 pCt. = 1104	
M Z	1,6 pCt. = 1040	0,9 pCt. = 513	1,6 pCt. = 768	
Sa.	100 pCt. = 65000	100 pCt. = 57000	100 pCt. = 48000	

Bei den hier angeführten Blutkrankheiten waren unmittelbar und eine Stunde nach dem kalten Bade wie gewöhnlich die roten Blutkörperchen etwas vermehrt, bei dem Fall von Hodgkinscher Krankheit



auch die weissen. Auffälligerweise waren dagegen die Leukozyten bei den Leukämieen im Anschluss an Kälteeinwirkung bedeutend vermindert. Man konnte also hier das umgekehrte Verhalten wie in den vorhergehenden Fällen nach Applikation von Kälte beobachten. Um sicher zu gehen, wurde infolgedessen der XVIII. Fall noch zweimal an verschiede-Tagen wiederholt und zwar jedesmal mit demselben Resultat, sodass also tatsächlich die Einwirkung von Kälte eine Abnahme der weissen Blutkörperchen bei Weissblütigkeit zur Folge hat. Bei der Pseudoleukämie nahm das Zahlenverhältnis der roten zu den weissen Blutkörperchen ab, dagegen bei den Leukämien überall zu. In der Mehrzahl der hier angestellten Versuche war das prozentuelle Verhältnis der neutrophilen Zellen unmittelbar und eine Stunde nach dem kalten Bade vermehrt, das der Leukozyten vermindert, also auch umgekehrt wie man es in den vorher geschilderten Fällen, in welchem kalte Bäder verabfolgt wurden, fand. Es wurden bei diesen Blutkrankheiten die grossen und kleinen Lymphozyten getrennt ausgezählt. Bei der Hodgkinschen Krankheit wurden mehr kleine als grosse, bei den Leukämien dagegen meist mehr grosse als kleine Lymphozyten gefunden. Beträchtliche Unterschiede zwischen grossen und kleinen Lymphozyten bestanden nicht. Die Zahl der eosinophilen Zellen nahm ebenso wie die der Mastzellen nach dem kalten Bade zumeist ab. Mit Rücksicht auf die Prozentzahl der verschiedenen Zellarten der Leukozyten zu einander zeigten die neutrophilen Zellen mehrfach ein Anwachsen und die Lymphozyten ein Sinken.

Zum Schlusse sei noch das Verhalten der Leukozyten nach einem kalten Bade in einem Falle von Erythrocytosis megalosplenica dargetan.

(Siehe die folgenden Tabellen, Fall XXI und XXII.)

Die Zahl der roten Blutkörperchen war unmittelbar und eine Stunde nach dem kalten Bade beim ersten Versuch, ferner eine Stunde nach dem kalten Bade beim zweiten Versuch vermindert, unmittelbar nach dem kalten Bade beim zweiten Versuch vermehrt. Die weissen Blut-

XXI. Fall. 11. 4. 07. Hermann Sch., 27 Jahre alt. Polycythämia rubra megalosplenica, Albuminurie. Hämoglobingehalt weit über 140 (Gowers).

	Vor dem kalten Bade	Unmittelbar nach dem kalten Bade	1 Stunde nach dem kalton Bade	Bemerkungen
E	14 000 000	12 400 000	10 250 000	Die Entnahmestelle des Blutes war eine Armvene.
L	4400	9200	10 000	
V d E z L	1 : 3181	1 : 1347	1 : 1025	
N Z	64,1 pCt. = 2820,4	64,6 pCt. = 5943,2	64,8 pCt. = 6 480	
Ly	30,8 pCt. = 1355,2	32,3 pCt. = 2971,6	29,7 pCt. = 2 970	
Eo Z	1,3 pCt. = 57,2	1,5 pCt. = 138	3,3 pCt. = 330	
M Z	3,8 pCt. = 167,2	1,6 pCt. = 147,2	2,2 pCt. = 220	
Sa.	100 pCt. = 4400,0	100 pCt. = 9200,0	100 pCt. = 10 000	



XXII. Fall. 15. 4. 07. Wiederholung des Falles XXI.

	Vor dem kalten Bade		Unmittelbar nach dem kalten Bade		1 Stunde nach dem kalten Bade		Bemerkungen
	Ohrläppchen	Vene	Ohrläppchen	Vene	Ohrläppchen	Vene	
E	12 000 000	12 400 000	12 800 000	12 800 000	10 640 000	10 400 000	
L	6500	5600	9360	8400	6800	6800	
V d E z L	1 : 1846	1 : 2214	1 : 1367	1 : 1523	1 : 1564	1 : 1529	
N Z	67,2 pCt. = 4368	67,4 pCt. = 3774,4	68,9 pCt. = 6449	68,3 pCt. = 5737,2	67,9 pCt. = 4617,2	67,6 pCt. = 4596,8	
Ly	29,4 pCt. = 1911	28,9 pCt. = 1618,4	27,4 pCt. = 2564,6	28 pCt. = 2352	28,1 pCt. = 1910,8	28,4 pCt. = 1931,2	
Eo Z	1,4 pCt. = 91	1,3 pCt. = 72,8	1,8 pCt. = 168,5	1,7 pCt. = 142,8	2,4 pCt. = 163,2	2,2 pCt. = 149,6	
M Z	2 pCt. = 130	2,4 pCt. = 134,4	1,9 pCt. = 177,9	2 pCt. = 168	1,6 pCt. = 108.8	1,8 pCt. = 122,4	
Sa.	100 pCt. = 6500	100 pCt. = 5600,0	100 pCt. = 9360,0	100 pCt. = 8400,0	100 pCt. = 6800,0	100 pCt. = 6800,0	

körperchen waren nach der Kälteeinwirkung stets vermehrt. Die Verhältniszahl der roten zu den weissen Blutkörperchen sank im Anschluss an das kalte Bad. Die Prozentzahl der neutrophilen Zellen war unmittelbar und eine Stunde nach dem kalten Bade immer vermehrt, die der Lymphozyten meist vermindert, ebenso wie bei den vorher mitgeteilten Blutkrankheiten; die Unterschiede waren aber nicht beträchtlich. Die Zahl der eosinophilen Zellen stieg an, die der Mastzellen sank. Das Verhältnis der einzelnen Formen der Leukozyten zueinander war so, dass die neutrophilen Zellen eine Zunahme, die Lymphozyten eine Abnahme darboten. Wesentliche Differenzen der Zahlen der Zellen aus Venen- oder Kapillarblut ergaben sich nicht.

Zusammenfassende Mittheilungen der Ergebnisse der angestellten Untersuchungen.

1. Nach einem warmen Bade werden die roten Blutkörperchen meist vermehrt, die weissen vermindert.

2. Das Verhältnis der roten zu den weissen Blutkörpern wächst immer im Anschluss an ein warmes Bad.

3. Mit der Zunahme der Zahl der neutrophilen Zellen beobachtet man nach Wärmeapplikation vielfach ein Abnehmen der Lymphozyten.

4. Die Zahl der eosinophilen Zellen nimmt in der Mehrzahl der Fälle nach einem warmen Bade ab.

---

5. Die Zahl der roten Blutkörperchen ist nach dem kalten Bade (trotz absoluter Vermehrung) relativ geringer als nach dem warmen Bade, die der weissen verhält sich umgekehrt. Die Verhältniszahlen der roten zu den weissen Blutkörpern sind nach dem kalten Bade kleiner als nach dem warmen.



6. Prozentuell ist die Zahl der neutrophilen Zellen unter den Leukozyten nach dem kalten Bade meist geringer als nach dem warmen Bade, die der Lymphozyten meist grösser, die der eosinophilen Zellen meist kleiner.

---

7. Nach einem kalten Bade vermehrt sich oft die Zahl der roten Blutkörper, die der weissen vermehrt sich stets ganz beträchtlich.

8. Das Verhältnis der roten zu den weissen Blutkörpern sinkt in der Mehrzahl der Fälle im Anschluss an ein kaltes Bad.

9. Die neutrophilen Zellen vermindern sich zumeist nach einem kalten Bade, die Lymphozyten vermehren sich.

10. Vielfach vermehrt sich die Zahl der eosinophilen Zellen nach Kälteapplikation.

11. Das Verhalten des Blutes aus Venen und Kapillaren mit bezug auf die roten und die einzelnen Formen der weissen Blutkörper ist ohne Kälteeinwirkung nicht wesentlich verschieden.

12. Sowohl das Verhältnis der roten zu den weissen Blutkörpern wie das der neutrophilen Zellen, der Lymphozyten, eosinophilen Zellen und Mastzellen des Blutes aus Venen und Kapillaren schwankt nach Beeinflussung durch Kälte im Vergleich zu einander in geringem Grade.

---

13. Bei Leukämie beobachtet man nach einem kalten Bade eine Zunahme der roten und auffälligerweise eine Abnahme der weissen Blutkörper. Das Zahlenverhältnis der roten zu den weissen Blutkörperchen nimmt zu.

14. Die Prozentzahl der neutrophilen Zellen ist nach einem kalten Bade bei Leukämie und Erythrocytosis megalosplenica vermindert, die der Lymphozyten vermehrt, also auch umgekehrt wie man dies sonst nach Kälteapplikation beobachtet.

15. Nach einem kalten Bade nimmt die Prozentzahl der esinophilen Zellen und Mastzellen bei Leukämie meist ab.

16. Bei Erythrocytosis megalosplenica ist nach einem kalten Bade die Zahl der roten Blutkörper vielfach vermindert, die der weissen vermehrt.

17. Die Verhältniszahl der roten zu den weissen Blutkörperchen sinkt bei Erythrocytosis megalosplenica nach Kälteeinwirkung.

18. Die Prozentzahl der eosinophilen Zellen bei Erythrocytosis megalosplenica sinkt nach Kälteeinwirkung, die der Mastzellen steigt.



XIII.

Aus der I. medizinischen Universitätsklinik zu Berlin.
(Direktor: Exzellenz von Leyden.)

Zur Azetonbestimmung im Harn.

Von

Sam Möller.

Für die Analytik der diabetischen Azidosis lassen sich gewisse praktische Grundsätze entwickeln. So drastisch wie hier tritt in keinem Einzelgebiete der klinischen Chemie der Nachteil der Ueberschätzung überscharfer qualitativer Farbenreaktionen hervor. In Zeiten der völligen Unkenntnis von der Säurevergiftung und ihrer Behandlung musste der prägnante Nachweis der Azetonkörper neue und grosse klinische Vorteile bieten. Später als das Krankheitsbild symptomatisch völlig klar lag, haben diese Reaktionen die Nachteile der „Azetonfurcht" u. dergl. bei Arzt und Patienten gefördert. Was wir für die Analytik der Azidosis methodisch anstreben, ist eine quantitative Wertung — in gleicher Weise wie sich seinerzeit der quantitative Begriff der Toleranz für Kohlehydrate entwickelte. Vom chemischen Standpunkt sind stets diejenigen Methoden zu bevorzugen, deren Endbestimmungsform die Garantie bietet, dass wirklich der pathognomonisch wichtige Körper als chemisches Individuum vorliegt. Unsere bisherigen Methoden der Azetonbestimmung und des Azetonnachweises entbehren aller dieser Voraussetzungen. Ich erinnere nur an die vielen Fehlerquellen, welche der Azetonnachweis als „jodoformgebende" Substanz bietet und ähnliches trifft für die quantitative Bestimmung zu.

Für klinische Zwecke wertvoll erschienen daher die Angaben von Eckensteins und Blancksmas über die Bestimmung des Azetons als p.-Nitrophenylhydrazon.

Ich habe nun diese neue Methode auf ihre klinische Verwendung hin untersucht und bin zu einem günstigen Resultate gelangt. Die Ausführung der Methode gestaltete sich nach den Vorversuchen folgendermassen:

200 ccm Harn werden nach Zusatz von 5 ccm 33proz. H_2SO_4 destilliert. Die Dauer der Destillation beträgt durchschnittlich $^3/_4$ Stunde. Das Destillat wird in eisgekühlter Vorlage aufgefangen, der noch eine Kugelvorlage mit 20 ccm vorgeschaltet ist. Das 100—120 ccm betragende Destillat wird mit der Vorlage vereinigt und mit

0,5—1,0 des Paranitrophenylhydrazins, welches in 5—10 ccm Eisessig frisch gelöst und mit der doppelten Menge Wasser verdünnt ist, gefällt. Die angegebene Menge Reagens ist ausreichend für die beim Diabetiker vorkommenden Azetonmengen mit Ausnahme der seltenen ganz exzessiven Werte. Eventuell ist es nötig die Lösung des Reagens vor dem Gebrauch zu filtrieren.

Es entsteht sofort eine Trübung und schon nach einer Minute scheidet sich ein rein kristallinischer, hellgelber Niederschlag ab. Zur völligen Abscheidung genügt eine halbe Stunde; längeres Stehenlassen ist zu vermeiden wegen eventuell eintretender Zersetzung des Reagens. Der Niederschlag wird auf einem gehärteten und gewogenen Filter abgesogen, bis zur Gewichtskonstanz unterhalb 80° getrocknet und gewogen. Das gefundene Gewicht des Niederschlages ergibt mit 0,3 multipliziert die in ihm enthaltene Azetonmenge.

Es wurde durch Löslichkeitsbestimmungen ein Korrektionsfaktor gefunden, der die geringe Menge des in Lösung verbliebenen Hydrazons berücksichtigt. Die anzubringende Korrektur beträgt für 100 ccm der gefällten Lösung 0,006 Hydrazon = 0,0018 Azeton. Diese Methode weicht nicht wesentlich von der ursprünglich von van Eckenstein und Blancksma gegebenen Vorschrift, vermeidet jedoch die Gegenwart von Alkohol und berücksichtigt den Löslichkeitsfaktor des Hydrazons.

Die Prüfung der Methode für klinische Zwecke durchlief folgende Stadien:

Es wurde zunächst eine quantitative wässrige Azetonlösung bereitet und nach der neuen Methode der Azetongehalt bestimmt.

5 ccm 2proz. Azetonwasser werden mit 100 ccm Wasser versetzt und mit 0,5proz. p.-Nitrophenylhydrazin nach Vorschrift gefällt.

Erhalten 0,344 g Substanz = 0,1032 g Azeton; korrigiert = 0,105 g Azeton; berechnet 0,100 g Azeton, gefunden 0,105 g Azeton.

Das so analysierte Azetonwasser ergab bei der direkten Jodtitration folgende Werte:

1. 5 ccm = 0,0972 g Azeton, 2. 5 ccm = 0,0957 g Aceton, 3. 5 ccm = 0,0952 g Azeton.

Meine Resultate stimmen mit den Anschauungen anderer Autoren überein, dass die direkte Jodtitration von Azetonlösungen leicht zu geringe Werte ergibt.

In einem anderen Falle (bei dem noch mit Alkoholzusatz gearbeitet wurde) wurden von 0,090 g Azeton in 100 Wasser 0,082 g Azeton als Hydrazon wiedergefunden, was bei der höheren, auf 10proz. alkoholische Lösung bezogenen Korrektur = 0,0886 g Azeton entsprach.

Die für die Versuche angewandte Azeton-Stammlösung liess sich demnach nach der neuen Methode befriedigend einstellen.

Die wichtigste Frage war nunmehr, ob das bei solcher Methodik dargestellte Hydrazon in der Tat eine für eine Gewichtsanalyse geeignete Endbestimmungsform darstellt.

Der Niederschlag erscheint homogen, ist völlig kristallin und zeigt miskroskopisch die Struktur einheitlicher Nadeln. Der Schmelzpunkt ist unkorr. 143—144°. Beim weiteren Umkristallisieren aus verd. Alkohol steigt der Schmelzpunkt auf 146—147° (unkorr.). Die Analyse des bei 80° getrockneten Hydrazons, wie es bei der Fällung (und zwar handelt es sich um das bei der Analyse eines diabetischen azetonhaltigen Urins erhaltene Produkt) direkt erhalten würde, ergab folgende Zahlen:



0,1520 g Substanz gaben 0,3114 CO_2; 0,0760 H_2O
0,1515 g „ „ 29,7 ccm N (757 mm; 23°) $C_9H_{11}N_3O_2$

C berechnet = 55,95 pCt. C gefunden = 55,87 pCt.
H „ = 5,69 „ H „ = 5,55 „
N „ = 21,76 „ N „ = 22,52 „

Die Substanz ist demnach schon bei der direkten Fällung als analysenrein zu bezeichnen. Nochmaliges Umkristallisieren aus heissem verdünnten Alkohol gab gleichfalls genügende Werte.

Zur Analyse wurde die Substanz bei 80° getrocknet.

0,1522 g Substanz gaben 0,3141 CO_2; 0,0776 H_2O
0,1467 g „ „ 28,0 ccm N (24°; 758 mm)

gefunden C = 56,27 pCt.
„ H = 5,66 „
„ N = 21,88 „

Mit der so geprüften Methode[1]) erhielt ich bei fortgesetzter Anwendung gute Resultate.

Bestimmungen des Azeton im Harn mit quantitativ zugefügten Mengen.

1. 250 ccm azetonfreier Normalharn wird mit 0,090 g Azeton versetzt. Erhalten 0,253 g Hydrazon. Wiedergefunden inkl. der Korrektur Azeton = 0,086 g.

2. 250 ccm azetonfreier Normalharn, versetzt mit 0,180 g Azeton. Erhalten 0,548 g Hydrazon. Wiedergefunden = 0,165 g Azeton; korrigiert = 0,1782 g.

3. 250 ccm azetonfreier Diabetikerharn, versetzt mit 0,150 g Azeton. Erhalten 0,456 g Hydrazon. Wiedergefunden = 0,1368 g Azeton; korrigiert = 0,1483 g.

4. 250 ccm azetonfreier Diabetikerharn, versetzt mit 0,050 g Azeton. Erhalten 0,145 g Hydrazon. Wiedergefunden 0,0435 g Azeton, korrigiert = 0,0503 g.

5. 200 ccm azetonfreier Normalharn, versetzt mit 0,100 g Azeton. (Hydrazonfällung bereits in alkoholfreier Lösung.) Erhalten 0,318 g Hydrazon. Wiedergefunden 0,0954 g Azeton, korrigiert 0,0990 g.

Versuche mit der neuen Methode und der Messinger-Huppert'schen Methode an azetonhaltigen Diabetesharnen ergaben stets einen etwas höheren Wert der letzteren gegenüber der ersteren.

1. 250 ccm azetonfreier Diabetikerharn, versetzt mit 0,100 g Azeton. Erhalten 0,184 g Hydrazon = 0,0552 g Azeton, nach Messinger-Huppert = 0,061 g; (dreimalige Destillation, Teilung des letzten Destillates; die Hälfte auf Hydrazon verarbeitet, die andere Hälfte titriert.

Azetonhaltiger Diabetikerharn, in gleicher Weise verarbeitet. 200 ccm gaben 0,121 g Hydrazon = 0,0363 g Azeton, nach Messinger-Huppert = 0,0423 g Azeton.

Ich erinnere hier an die bekanntlich bei der Messinger-Huppert'schen Methode in Frage kommenden Fehlerquellen, die bereits von den Autoren selbst ausführlich diskutiert wurden.

Nach Messinger-Huppert wird zur Destillation die schwache Essigsäure benutzt, um Aufspaltung der Phenylschwefelsäure und Uebergehen des Phenols ins Destillat zu vermeiden. Das Phenol würde

1) Diese ersten Werte wurden noch bei Fällung in 10 prozentiger Alkohollösung erhalten; daher die höhere Korrektur von 0,021 bis 0,022 Hydrazon in 100 ccm Flüssigkeit.



nämlich bei der Titration mit Jod Trijodphenol bilden und so zu Fehlern Veranlassung geben. Weil man nun mit der nur schwachen Essigsäure die Destillation ausführt, geht Ammoniak ins Destillat über, der mit Jod Stickstofftrijodid bilden könnte. Deshalb wird unter Hinzufügung von 12proz. Schwefelsäure (1 ccm) das Destillat ein zweites Mal destilliert und erst in der nun übergegangenen Flüssigkeit das Azeton durch Titration mit Jod bestimmt. Eine dritte Destillation mit Zusatz von Kalziumkarbonat auf Rücksicht auf die salpetrige Säure wurde allerdings als unnötig erwiesen. Hierbei ist darauf Acht zu geben, dass das Zurücktitrieren des unverbrauchten Jods in saurer Lösung zu erfolgen hat, weil in alkalischer Lösung Hypojodit entstehen würde, das Thiosulfat nicht zum Tetrathionat, sondern zum normalen Sulfat oxydiert. Wie man sieht, zeigt die Methode viele nur durch grosse Sorgfalt zu vermeidende Fehlerquellen, auch bietet sie keine Trennung von Azeton und Aethylalkohol.

Mein definitives Urteil über die Grundlagen der Messinger-Huppertschen Methode geht also auch dahin, dass die direkte Azetonbestimmung in reiner wässriger Lösung durch Jodtritration etwas zu geringe Resultate gibt (Geelmuyden), dass aber die Methode bei diabetischen Harnen zu hohe Resultate gibt, wobei Aethylalkohol eine Rolle spielt (Waldvogel, Engel u. Müller, Borchard). Der Hauptnachteil besteht jedoch, wie erwähnt, darin, dass die Endbestimmungsform keine Garantien bietet, dass das chemische Individuum Azeton ist.

Zum Schluss präzisiere ich das Resultat dieser Arbeit dahin, dass das p. Nitrophenylhydrazin zur quantitativen Bestimmung des Azetons für klinische Zweçke das bisher beste Reagens ist.

Die Methode ist als „van Eckenstein und Blancksmasche Methode" zu bezeichnen, da die Arbeitsweise dieser Autoren für die klinische Verwendung nur geringfügiger Aenderungen bedurfte. Es erscheint sogar auffallend, dass diese brauchbare Methode bisher von spezialärztlicher Seite nicht die genügende Würdigung gefunden hat. — Zum Schlusse möchte ich Herrn Dr. Peter Bergell für die Anregung zu dieser analytischen Studie meinen Dank aussprechen.



XIV.

Aus der II. internen Klinik der königl. ung. Universität in Budapest und aus dem chemischen Institute der königl. ung. Tierärztlichen Hochschule.

Ueber die Magenresorption.

Von

Dr. **Arpád v. Torday**

(Mit 1 Textfigur).

Methodik.

In dem auf Versuchen beruhenden Teile meiner hier folgenden Arbeit spielt die Bestimmung der Herabsetzung des Gefrierpunktes ($\triangle$) die Hauptrolle. Nachdem bei der neuen Richtung der klinischen Untersuchungen derartige Bestimmungen von grosser Wichtigkeit sind, fand ich es für zweckentsprechend aus der hierauf bezüglichen Methodik kurz all jene Verbesserungen und Vervollkommnungen zusammen zu fassen, welche neuestens deshalb in Anwendung kommen, damit man die Fehler und Nachteile der ursprünglichen Beckmannschen Methode umgehen könne; umso notwendiger erscheint dies, als die Literatur dieser Neuerungen — der Natur der Sache entsprechend — dem Kliniker teils schwer zugänglich, teils aber schwer verständlich ist.

Bei meinen Versuchen bediente ich mich des gewöhnlichen Beckmannschen Apparates, da bei Anwendung kleiner Modifikationen und bei der Berücksichtigung der später anzuführenden Kautelen viel genauere Resultate zu erzielen sind, als selbst mit den kompliziertesten Präzisions-Apparaten.

Bei der allgemein angewandten Methode verursachte die grössten Fehler gewöhnlich die zu tiefe (— 5° C oder darunter) und während der Versuchsdauer fortwährend schwankende Temperatur der Kältemischung. Die Folge davon ist selbstredend der Umstand, dass die zu untersuchende Flüssigkeit beim Eintreten des Gefrierens nicht urplötzlich so viel Wärme aufnehmen kann, damit ihre Temperatur den Gefrierpunkt erreiche, — da die Eisbildung, die ja doch die Wärmequelle bildet, nicht momentan, sondern mit begrenzter Geschwindigkeit eintritt, — sodass dann die Quecksilbersäule des Thermometers tiefer steht als nötig wäre. Ferner wird durch die fortwährende Wirkung der Kältemischung eine fortgesetzte Eisbildung verursacht, die ihrerseits wieder eine wachsende Konzentration der zu bestimmenden Flüssigkeit hervorruft. All diese störenden Wirkungen sind zu eliminieren, wenn wir — wie dies Nernst und Abegg bewiesen — die Kältemischung so wählen, dass die Konvergenz-Temperatur des Apparates mit dem Gefrierpunkte der zu untersuchenden Flüssigkeit zusammenfällt. Unter Konvergenz-Temperatur versteht man jene Temperatur, der sich diejenige der zu untersuchenden Flüssigkeit nähert, wenn die Eisbildung nicht eintritt.

Diese Temperatur ist auf folgende Art leicht zu bestimmen: Den Apparat stellen wir so zusammen, wie sonst zur Erzielung des gewöhnlichen Gefrierprozesses — wir



füllen ihn mit der zu untersuchenden Flüssigkeit und mischen im gewöhnlichen Tempo. (Ein Hub pro Sekunde.) Inzwischen bestimmen wir minutenweise die Temperatur; selbe wird anfangs rasch, sodann aber immer langsamer fallen, schliesslich aber — von einigen, bloss hundertstel Grade betragenden Schwankungen abgesehen — konstant bleiben. Diese Temperatur ist die Konvergenz-Temperatur, bei welcher die in der Zimmerluft enthaltene und die durch das Rühren produzierte Wärme gerade die durch die Kältemischung hervorgerufene Abkühlung kompensiert, so dass bei dieser Temperatur alle störenden Einflüsse der nächsten Umgebung a priori ausgeschlossen erscheinen. Diese Konvergenz-Temperatur (auf gewöhnliche Zimmertemperatur bezogen) hängt in erster Linie von der Qualität der Kältemischung ab, und zwar, wie uns die mit 3 verschiedenen Beckmannschen Apparaten angestellten Versuche zur Genüge bewiesen, in der Weise, dass sie um beiläufig 1° C höher ist, als jene der Kältemischung. (Nach Ostwald-Luther beträgt die Differenz bloss 0,3—0,5° C. Von grossem Einflusse auf diesen Unterschied ist selbstredend auch die durch das fortwährende Rühren produzierte Wärmemenge; so sank die Temperatur z. B. in den Versuchen von Nernst und Abbegg von 0,6° C auf 0,28° C, wenn man die Anzahl der Hübe auf die Hälfte reduzierte.) Wenn wir also Blutserum zum Gefrieren bringen wollen ($\Delta = 0{,}56^\circ$ C), werden wir die Kältemischung so wählen, dass deren Temperatur um 1° C unter 0,56° C, also zwischen — 1,5° C und — 1,6° C sei. Dies wäre auch mit der gewöhnlichen NaCl-Kältemischung zu erreichen, doch ist unter solchen Umständen die Temperatur sehr schwankend und unverlässlich. Es ist aus diesem Grunde die Anwendung eines Kryohydrates, d. h. die gesättigte Lösung eines entsprechenden Stoffes als Kältemischung viel eher zu empfehlen, wobei darauf zu achten ist, dass in der gesättigten Lösung sowohl das Lösungsmittel, als auch der zu lösende Stoff in festem Zustande — mit andern Worten: dass Salz und Eis, womöglich in feinster Verteilung, daselbst überschüssig seien. Die wichtigste Eigenschaft eines solchen Kryohydrates besteht darin, dass es die Temperaturschwankungen der Umgebung absolut nicht tangieren. Erwärmt man es, schmilzt zwar ein Teil des Eises, doch löst sich zugleich vom Salze soviel, dass die Lösung dennoch konzentriert bleibt; kühlt man es ab, sondert sich nebst dem Eise sogleich auch die entsprechende Menge Salzes ab, — sodass die Konzentration und mit derselben die Temperatur nahezu konstant bleibt — insolange, als eben Salz und Eis daselbst vorhanden sind.

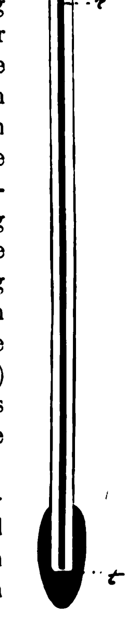
Unter den gebräuchlichsten Kryohydraten wie $MgSO_4$ — 5° C., KNO_3 — 3° C, Na_2CO_3 — 2° C, und Na_2SO_4 — 0,7° C — war auch nicht eines, das unseren Zwecken vollständig entsprochen hätte. Ich suchte daher nach andern Zusammensetzungen. Die Löslichkeiten der verschiedenen Salze sind tabellarisch geordnet; aus solchen Tabellen (Landolt und Börnstein) rechnete ich annähernd (genaue Berechnungen sind hier nicht möglich, da die Dissoziationstemperaturen der konzentrierten Lösungen einzelner Salze grösstenteils unbekannt sind, und man diesbezüglich nur per analogiam, nur approximativ schliessen kann) die Herabsetzung des Gefrierpunktes der einzelnen konzentrierten Lösungen aus, und bestimmte mit Hilfe von Versuchen, welches wohl das geeignetste Kryohydrat wäre. Das K_2SO_4 entsprach am besten, dessen konzentrierte Lösung bei — 1,6° C gefriert, also bei einer um 1° C tieferen Temperatur als das Blutserum. Mein weiteres Verfahren war folgendes: Aus vorher kristallisiertem K_2SO_4 stellte ich eine warme konzentrierte Lösung her und füllte mit derselben den Beckmannschen Apparat. Sodann stellte ich das Ganze in eine — 3 bis — 5 grädige, aus Salz und Eis bestehende Kältemischung. Unter fortwährendem Rühren trat langsam die Abkühlung ein, und da sich im Verlaufe Eis und das Salz in ausserordentlich feiner Verteilung, in Gestalt winziger Kristalle ausschied, entstand ein Kryohydrat von nahezu konstanter Temperatur. (Die Schwankungen betrugen kaum hundertstel Grade.) Die äussere Eis- und Salzmischung beliess ich auch weiterhin, damit selbe das Eis des Kryo-

hydrates am Schmelzen hindere. Bei derartiger Einrichtung ist dasselbe Kryohydrat wochenlang verwendbar. Da nun bei Benützung dieses aus K_2SO_4 bestehenden Kryohydrates die Konvergenz-Temperatur des **Beckmann**schen Apparates zwischen — 0,5° C und — 0,6° C variierte, so konnte das im innern Gefässe befindliche Blutserum, oder eine mit demselben isotone Flüssigkeit nicht unter ihrem Gefrierpunkt (0,56° C) abgekühlt, d. h. also im Apparate selbst unmittelbar zum Gefrieren nicht gebracht werden.

Die Abkühlung unter den Gefrierpunkt muss man in diesem Falle so bewerkstelligen, dass man das innere, mit der betreffenden Flüssigkeit gefüllte Gefriergefäss, in welchem sich auch ein Thermometer befindet, direkt ins Kryohydrat stellt, und die Flüssigkeit um einige Zehntelgrade unter ihren, schon vorher annähernd bestimmten Gefrierpunkt abkühlt.

Da aber eine Abkühlung der Lösung unter ihren Gefrierpunkt um 1° eine um $^1/_{80}$ höhere Konzentration derselben bedingt, so bleibt, wenn die Abkühlung nicht mehr als 0,4° beträgt, die Konzentrationsschwankung immer nur unter $^{0,4}/_{80} = {^1/_2}$ pCt. und kann daher ohne weiteres ausser acht gelassen werden. (Wollen wir daher mit noch grösserer Genauigkeit arbeiten, was aber selbst bei Anwendung eines grösseren Apparates und einer grösseren Menge der Lösung kaum erreichbar ist, so können wir die durch die Veränderung der Konzentration verursachten Fehler in einfacher Weise ausrechnen und dann eliminieren, wenn uns der Grad der unter den Gefrierpunkt erfolgten Abkühlung bekannt ist.) Die unter den Gefrierpunkt abgekühlte Lösung stellte ich sodann, nachdem ich das Gefriergefäss rasch abgetrocknet, wieder auf ihren Platz in den Kühlmantel, impfte sie und beobachtete sowohl das Steigen als auch das Sinken der Quecksilbersäule je 3 mal und bestimmte den Mittelwert der so gewonnenen Daten.

Die bisher gebräuchliche Impfung fand ich jedoch nicht zweckentsprechend. Unzweckmässig ist erstens der **Beckmann**sche Impfstift, dessen wesentlicher Bestandsteil ein Glasstäbchen mit einem, seinem Ende angefrorenen Wassertropfen bildet, mit welchem man den Platinrührstab einfach nur zu berühren hat, damit in der ihm anhaftenden Flüssigkeit die Eisbildung beginne, weil die Erfahrung lehrt, dass der Rührstab bis zum Ansatzrohr erhoben, sich nach wenigen Sekunden schon so sehr erwärmt, dass die ihn umgebende Flüssigkeit nicht mehr gefrieren kann, wenn sie mit dem Eise in Berührung tritt. Unzweckmässig ist es ferner, die winzigen Kristalle von der Wand des Kühlgefässes abzukratzen und sie auf die Rührstange zu bringen, weil selbe oft schmelzen und so bei Wiederholung des Versuches immer ein oder mehrere Wassertropfen in die Lösung gelangen werden, was schon eine immerhin in Anbetracht zu ziehende Verdünnung derselben zur Folge haben wird. Zum Zwecke der Beseitigung solcher Störungen liess ich eine kleine, aus einem ca. 15 cm langen gläsernen Kapillarröhrchen bestehende Impfnadel verfertigen, (siehe die nebenstehende Abbildung) an deren einem Ende sich eine kleine, festschliessende Hülse (t) aus hartem Gummi befindet. Am andern Ende ist ein dünnes, in das Röhrchen eben hineinpassendes Metallstäbchen (r) befestigt, dessen Länge dem des Röhrchens gerade entspricht.



Will man die Impfnadel benutzen, so füllt man das Kapillarröhrchen mit destilliertem Wasser, versperrt es unten mit der Hülse und stellt es in eine, in einer Eprouvette befindliche Kältemischung und nach 1—2 Minuten ist das im Kapillarröhrchen befindliche Wasser zu einem Eisstäbchen gefroren.

Die Impfung geht nun in der Weise vor sich, dass man die Hülse entfernt, mit Hilfe der Messingstange (r) das Eisstäbchen aus dem Glasrohre ein wenig hinaus



stösst und es durch das Ansatzrohr hindurch in das Gefriergefäss schiebend, mit dem Rührstab sodann ein wenige mm langes Stück davon abbricht, welches man sogleich in die Lösung versenkt.

Dieser ganze Apparat ist vorher in destilliertem Wasser abzuschwemmen und hernach sorgsam abzutrocknen, damit ja keine Salzlösung daran hafte.

Wenn nun der Durchmesser des Kapillarröhrchens 1,5 mm nicht übersteigt, und das abgebrochene Eisstückchen 5—6 mm lang ist, so wiegt die der Lösung zugeführte Eismenge weniger als 10 mg, verursacht daher in 10—15 gm Lösung weniger als 1 $^0/_{00}$ Verdünnung — und genügt trotzdem, um das Eintreten der Eisbildung unbedingt hervorzurufen.

Das Ablesen bei sinkender Quecksilbersäule geschieht folgendermassen: Ist die Eisbildung einmal im Gange, so steigt die Quecksilbersäule und wird in der, dem Gefrierpunkte entsprechenden Höhe stehen bleiben. (Bei der Konvergenz-Temperatur tritt ein nachträgliches Sinken der Temperatur nicht ein, da die Lösung aus der Umgebung weder Wärme aufnimmt, noch ihr welche abgibt, — so dass, nachdem sich kein Eis mehr bildet, die Konzentration konstant bleiben kann.) Nach Ablesung dieser Temperatur heben wir das Gefriergefäss auf einen Moment aus dem Kühlmantel, stellen es jedoch sofort wieder zurück und rühren in gewöhnlichem Tempo. Die einige Sekunden währende Berührung mit der Zimmerluft genügt, um die Quecksilbersäule um einige hundertstel Grade steigen zu machen; zurückgestellt jedoch, sinkt sie wieder und bleibt beim Gefrierpunkte angelangt, daselbst stehen. Der Vorteil dieser Methode ist, dass in dieser Weise die durch die „Trägheit" der Quecksilbersäule verursachten Fehler zu eliminieren sind, wobei man nicht versäumen soll durch häufiges Beklopfen des Thermometers womöglich nachzuhelfen; doch ist es wichtig, dass das Herausheben nur wenige Sekunden lang dauere, denn sonst gerät die minimale Eismenge, die sich bereits gebildet, leicht ins Schmelzen und man muss, um die Eisbildung wieder hervorzurufen, neuerdings impfen.

Mein Thermometer war ein auf $^1/_{100}$ Grade eingeteilter Beckmannscher Thermometer, den wir an der deutschen physikalisch-technischen Reichsanstalt überprüfen liessen. Im Sinne des Prüfungsscheines hätte die Korrektion höchstens $^2/_{1000}$ bis $^3/_{1000}$ Grad betragen, so dass sie einfach vernachlässigt werden konnte. Unser Thermometer hielten wir stets in Eis, versäumten aber trotzdem niemals den O Punkt (den Gefrierpunkt destillierten Wassers) stets von Neuem zu bestimmen. Bei diesen letzteren Versuchen verwendete ich als Kryohydrat ebenfalls K_2SO_4, so dass in diesem Falle die Konvergenztemperatur beiläufig als $^1/_2$ ^{0} C unter dem Gefrierpunkte des Wassers lag. Bedeutendere Fehler konnten aus folgenden Gründen nicht entstehen:

1. weil der Gefrierpunkt des destillierten Wassers selbst nach Ausscheidung grösserer Mengen Eises sich nicht ändert, da destilliertes Wasser keine gelösten Substanzen enthält; Konzentrationsschwankungen sind daher ausgeschlossen;

2. und hauptsächlich deshalb nicht, weil nach den erwähnten Versuchen von Nernst und Abegg reines Wasser und Eis sehr bald ins Gleichgewicht geraten, (nahezu 10 mal schneller, als z. B. dünne Zuckerlösungen), so dass, wenn die Konvergenz-Temperatur auch um 1^0 C. tiefer läge, als der Gefrierpunkt, der Fehler grösser als $^1/_{2000}$ nicht sein könnte.

Gerade so konnte der durch den über dem Flüssigkeitsniveau stehenden Quecksilberfaden verursachte Fehler von ca. $^1/_{1000}$ Grad vernachlässigt werden.

II. Zur Frage der Magenresorption.

In der Geschichte der auf die Magenresorption sich beziehenden Untersuchungen, sind bezüglich der Entwicklung derselben zwei Abschnitte zu unterscheiden, zwischen welchen die Grenze unbedingt jene Wendung zieht, die der Gang der Untersuchungen

nahm, nachdem man die Gesetze des osmotischen Druckes erkannt und dieselben in der Physiologie anzuwenden versuchte.

Die Resultate der im ersten Zeitabschnitte vorgenommenen Versuche lassen sich leicht dahin zusammenfassen, dass im Magen die Resorption verschiedener Stoffe (Salz, Zucker) wohl vor sich gehe, und zwar in umso grösserem Masse, je konzentrierter die betreffende Lösung ist, jedoch — im allgemeinen wenigstens — ziemlich schwach; der Grund hierfür ist zweifelsohne der gleiche wie derjenige, der die Versuchsresultate so illusorisch macht: dass nämlich Flüssigkeiten den Magen sehr rasch verlassen und in den Darmtrakt gelangen, bevor es noch zur Resorption hatte kommen können. Um dies zu verhindern, versuchte man es an Tieren mit der Abbindung des Pylorus, doch mögen hier höchstwahrscheinlich wieder die so geschaffenen abnormen Verhältnisse zur Verlangsamung der Resorption beitragen; die Richtigkeit der Resultate kann also auch in solchen Fällen mit Recht angezweifelt werden.

Eine weitere Erklärung, der man jedoch bisher vielleicht weniger Aufmerksamkeit schenkte, ist die, dass die Mukosa des Magens ihres histologischen Baues wegen sich weniger zur Resorption eignet, als die des Darmes. Die Resorption geschieht nämlich ceteris paribus um so rascher, je kleinere Mengen des zu resorbierenden Stoffes mit einer je grösseren resorbierenden Oberfläche in Berührung treten. Beim Magen nun liegen die Verhältnisse viel ungünstiger, als beim Darme, dessen Durchmesser bedeutend kleiner ist, da bei einem Stücke von gewisser Länge (den Durchschnitt kreisförmig gedacht) die Resorptionsfläche proportional mit dem Durchmesser, der Rauminhalt (also das zu resorbierende Quantum) jedoch mit Quadrate des Durchmessers wächst. Hierzu kommt noch, dass die Darmresorptionsfläche, wenn man sich die Oberfläche der zahllosen, langen Darmzotten hinzudenkt, nach Heidenhain[1]) wohl auf ihr 23faches zu schätzen ist, während beim Magen mit einer derartigen Oberflächenvergrösserung kaum oder nur sehr wenig zu rechnen ist.

Das Ueberraschendste aber unter den erlangten Resultaten ist immerhin das, was speciell Merings[2]) Versuche an Hunden mit Duodenalfisteln ergaben, dass nämlich bei diesen Tieren aus der Fistel in beiläufig $1/_2$ Stunde sich mehr Flüssigkeit entleerte, als das Versuchstier zu sich nahm. Daraus würde folgen, dass Flüssigkeiten im Magen nicht aufgesaugt würden; doch bleibt das Resultat problematisch, weil man ja gar nicht eruieren kann, wie viel der entleerten Flüssigkeit auf verschluckten Schleim, wie viel auf produziertes Magensekret entfällt. Noch weniger Positives lieferten die Versuche der zweiten Epoche, indem die Resultate einander widersprachen und absolut nicht geeignet waren, einer Theorie als Basis zu dienen.

Die mit den Untersuchungen sich Befassenden — in erster Reihe Roth und Strauss[3]) — erwarteten von der Magenresorption ein derartiges Verhalten, wie sie es bei Darm-, peritonealer oder pleuraler Resorption beobachten konnten, wo nämlich die unterschiedlichsten Lösungen ohne Ausnahme sich derart verändern, dass sich ihre Konzentration allmählich der des Blutes nähert; sowohl hyper- als auch hypotone Lösungen werden zu isotonen und werden in dieser Form aufgesaugt. Im Magen sind die Vorgänge ganz andere. Roth und Strauss fanden, dass daselbst isotone, ja sogar in geringem Grade hypotone Lösungen sich weiter verdünnen, so, dass ihr Gefrierpunkt auch bis zu 0,30° C. sinkt, statt sich dem des Blutes ($\Delta = 0{,}56^0$ C.) zu nähern. Nachdem diese Verdünnung der Lösung bei Ueberwindung eines Druckes von mehr als 3 Atmosphären vor sich zu gehen hat, so setzten sie voraus, dass dies eine bisher unbekannte (vitale) Energiequelle, die aktive Sekretion einer Flüssigkeit von ausserordentlich niederer Konzentration verursachte, die sie dann im Gegensatze zu dem normalen, HCl enthaltenen „spezifischen“ Sekrete „Verdünnungssekret“ benannten.

1) Pflügers Arch. 43. Suppl.-Heft. S. 53. 1888.
2) Verhandl. d. 12. Kongr. f. inn. Med. S. 471. 1893.
3) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 37. S. 144. 1898.



Letzteres bewirkt sodann, dass die in den Magen gelangenden Lösungen nicht dem Blute isoton werden, sondern einer tiefer liegenden, ca. $\Delta = 0{,}37^0$ C. entsprechendem „Magenisotonie" entgegenstreben.

Diese Verdünnungssekretion bildete von nun an den Ausgangspunkt vieler verzweifelter Kämpfe. Strauss selbst[1,2,3,4]) trat des Oefteren zur Verteidigung seiner Hypothese in die Schranken, sah sich aber bei all' diesen Gelegenheiten veranlasst, ein wenig von seinem früher eingenommenen Standpunkte abzuweichen.

Für ihn stritten Instesen[5]), Pfeiffer[6]), Sommerfeld und Röder[7]); gegen ihn Pfeiffer und Sommer[8]), Bönniger[9]), Otto[10]), v. Rzentkovski[11]) und Bickel[12]), die die Verdünnung dem Hinzutreten von Schleim und Magensekret zusprachen.

Es erscheint vorteilhaft, die aufgeworfene Frage vom Standpunkte der Physik zu beleuchten, bevor wir auf die detaillierte Besprechung der hierauf bezüglichen Versuche übergehen. Roth und Strauss formulieren ihre Meinung so — und darin stimmen ihnen auch die später mit derartigen Versuchen sich befassenden Autoren bei —, dass physikalischen Gesetzen zufolge jede in den Magen eingeführte Lösung von beliebiger Konzentration, die Tendenz hätte, möglichst früh mit dem Blute isoton zu werden. Ich halte es jedoch bedenklich, ein derartiges Gesetz mit solch apodiktischer Sicherheit aufzustellen. Wenn zwei Lösungen, welche verschiedene Stoffe in verschiedener Konzentration enthalten, durch eine, für die verschiedenen Stoffe in ungleichem Grade permeable Scheidewand (z. B. eine tierische Membran) getrennt sind, so wird, wie bekannt, jeder einzelne Stoff mit einer Geschwindigkeit diffundieren, welche, von den übrigen Stoffen unabhängig, allein seinem partiellen Konzentrationsgefälle und seiner (durch die Scheidewand eventuell wesentlich veränderten) Diffusionsfähigkeit entspricht.

Nebst dieser partiellen Diffusion ist noch mit der osmotischen Wasserströmung zu rechnen, welche nach der Seite des höheren Druckes gerichtet ist und von der zwischen den beiden Seiten der Scheidewand herrschenden Druckdifferenz verursacht wird. Diese osmotische Wasserströmung ist kein besonderer, von den oberwähnten partiellen Diffusionen sich gründlich unterscheidender, sondern ein in den Rahmen derselben sehr leicht hineinfügbarer Vorgang, wenn wir unser Augenmerk auf die dem Wasser eigene Konzentration lenken.

Die molekulare Konzentration lässt sich im Allgemeinen auf drei verschiedene Arten definieren und ausrechnen:

1. Arrhenius versteht unter molekularer Konzentration die Anzahl der gelösten Gramm-Moleküle auf ein bestimmtes Volum der Lösung bezogen z. B. auf einen Liter.

2. Raoult die Summe der gelösten Moleküle auf eine gewisse Quantität des Lösungsmittels bezogen, (z. B. auf 1 kg) d. h. das Verhältnis der Summe der

1) Therap. Monatshefte. S. 582. 1899.
2) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 42. S. 280. 1900.
3) Verhandl. d. 18. Kongr. f. inn. Med. S. 556. 1900.
4) Zeitschr. f. klin. Med. S. 571 1905.
5) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 42. S. 451. 1901.
6) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 48. S. 439. 1902.
7) Berl. klin. Wochenschr. No. 50. S. 1301. 1907.
8) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 43. S. 93. 1899.
9) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 50. S. 73. 1903.
10) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 53. S. 370. 1905.
11) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 51. S. 289. 1904.
12) Berl. klin. Wochenschr. S. 60. 1905.



gelösten Moleküle (n) zur Summe der Moleküle des Lösungsmittels (N) — demnach $\frac{n}{N}$.

3. Anderseits verwendet Raoult[1]) bei Berechnung der Tensionsverminderung das Verhältnis der Summe der gelösten Moleküle (n) zur Gesamtsumme der Moleküle des Lösungsmittels + der gelösten Stoffe (N + n) — also $\frac{n}{N+n}$ — zur Messung der Konzentration und Abegg[2]) bewies, dass die durch Versuche erlangten und auf solcher Basis gerechneten, sich auf das Sinken der Temperatur und auf Verminderung der Tension beziehenden Resultate sich am allerehesten den auf theoretischem Wege gewonnenen nähern.

Auch in unserem Falle ist es am zweckmässigsten, wenn auch nicht unumgänglich notwendig, als Mass der Konzentration des Wassers, — das Verhältnis der Summe der Wassermoleküle (N) zur Gesamtsumme aller Moleküle (N + n) anzunehmen; dies wäre $\frac{N}{N+n}$ Von diesem Standpunkte aus betrachtet, kann man eine Zuckerlösung auch als eine Wasserlösung in Zucker auffassen und, gerade so, wie der Zucker stets bestrebt sein wird aus einer Lösung von höherer Konzentration in eine Lösung niederer Konzentration zu diffundieren, wird das Wasser die Tendenz haben aus jener Lösung in welcher seine partielle Konzentration höher ist (also aus einer dünnen Zuckerlösung) in eine solche niederer Konzentration zu übergehen, — nämlich in jene, die relative mehr fremde Moleküle enthält, d. h. in eine konzentrierte Zuckerlösung. Unserer Auffassung nach wäre die osmotische Wasserströmung nur eine Teilerscheinung der allgemeinen Diffusion, im Sinne welcher alle Stoffe — die gelösten sowohl, als auch die Lösemittel — in der ihrem partiellen Konzentrationsgefälle entsprechenden Richtung diffundieren und zwar mit einer Geschwindigkeit, die mit der Kraft bezw. mit dem Konzentrationsgefälle direkt, mit dem durch die Reibung etc. repräsentierten Widerstande jedoch umgekehrt proportional ist.

Die Konzentrationsunterschiede sind, was das Wasser und im Allgemeinen die Lösungsmittel anbelangt, selbstredend immer sehr geringe. So ist z. B. die Konzentration des Wassers in zwei verschiedenen Lösungen, deren eine 1 Molekül und deren andere 2 Moleküle Zucker in einer gleichen Menge 1000 g $= \frac{1000}{18} =$ 55,5 mol. Wassers enthält, im ersten Falle 55,5/55,5 + 1 = 0,983, im zweiten aber 55,5/55,5 + 2 = 0,966, d. h. um ca. 1,5 pCt. höher, als in der ersteren Lösung; — auch nach dieser Berechnung ist selbstverständlich die Konzentration des Zuckers in der zweiten Lösung doppelt so gross als in der ersten, wie aus Folgendem ersichtlich ist: 2/55,5 + 2 = 0,0348 und 1/55,5 + 1 = 0,0177.

Daraus jedoch, dass sich das Verhältnis der sich auf das Wasser der obenerwähnten beiden Lösungen beziehenden Konzentrationen der Einheit nähert, (0,983 : 0,966) folgt noch nicht, dass die partielle Diffusion des Wassers langsam vor sich gehe. Die Diffusionsgeschwindigkeit hängt nämlich nicht vom Verhältnisse der Konzentrationen, sondern im Sinne des Fickschen Gesetzes vom Konzentrationsgefälle ab. Nehmen wir nun an, dass unsere beiden Lösungen eine 1 cm dicke Wand trenne, und das Konzentrationsgefälle auf das Wasser bezogen dc/dx = 0,983 — 0,966/1 = 0,017, — auf den Zucker bezogen 0,0348 — 0,0177/1 = 0,0177 betrüge, (selsbtredend in entgegengesetzter Richtung gedacht), so ist hieraus ersichtlich, dass, obwohl die Verhältnisse der Konzentrationen nach den verschiedenen Rechnungsweisen sich wesentlich von einander unterscheiden, die beiden Kon-

1) Zeitschr. f. physik. Chem. Bd. II. H. 364. 1888.
2) Zeitschr. f. physik. Chem. Bd. XV. H. 252. 1894.



zentrationsgefälle doch nahezu die gleichen sind, und dass, — wenn man bei so hohen Konzentrationen das Ficksche Gesetz überhaupt anwenden und daraus Folgerungen ziehen kann, anzunehmen sei, dass die treibende Kraft die gleiche ist für das Wasser sowohl, als auch für den Zucker; nachdem aber anderseits alle bisher untersuchten semipermeablen Scheidewände (speziell tierische Häute) dem Wasser einen bedeutend kleineren Widerstand entgegensetzen und Wasser viel leichter hindurchlassen, als die meisten gelösten Substanzen, so ist es selbstverständlich, dass im überwiegenden Teile der Fälle vorerst die partielle Konzentrationsdifferenz des Wassers sich ausgleichen wird, weshalb die Lösung aber ebenso isoton bleibt, als sie anfangs war, da die eventuell eintretenden Störungen sogleich eine Wasserströmung provozieren, wodurch das Gleichgewicht sofort wieder hergestellt wird. Doch ist es absolut keine Conditio sine qua non, dass die Lösungen in dieser Weise isoton bleiben; es ist dies nämlich nur das Resultat der grossen Durchlässigkeit der Scheidewand für Wasser. Die Situation ändert sich sofort, wenn die in Rede stehenden Lösungen solche Stoffe enthalten, die leichter diffundieren als das Wasser.

So fand Höber[1]), dass in den Darm eingeführte isotone Alkohollösungen hypoton werden, da der Alkohol, der durch tierische Zellen besonders leicht diffundiert, seiner partiellen Konzentration entsprechend rasch ins Blut dringt, viel zu rasch als dass ihm die nötige Menge des schwerer diffundierenden Wassers folgen könne, weshalb auch der zu Anfang isotone Darminhalt fortwährenden Konzentrationsschwankungen ausgesetzt ist.

Wenn wir nun in Betracht ziehen, dass, wie dies v. Merings und vieler Anderer Versuche zu beweisen scheinen, eine Wasserresorption im Magen kaum anzunehmen ist, dass also Wasser durch die Magenwand nahezu gar nicht diffundiert, so kann es uns gar nicht überraschen, wenn im Magen öfters eine paradoxe Erscheinung konstatierbar wird, die jener, von Höber beschriebenen, bei Alkoholresorption auftretenden gleicht A priori ist schon als höchstwahrscheinlich anzunehmen, dass Lösungen all' jener Stoffe, für welche die Magenwand nur mittelmässig permeabel ist, in den Magen gelangt, ihre von der des Blutes verschiedene Konzentration in erster Linie durch Diffusion auszugleichen bestrebt sein werden, — auf Kosten jener osmotischen Erscheinungen, die ansonsten zur Ausgleichung der Konzentration zu führen pflegen. Wenn wir anderseits bedenken, dass die Permeabilität der Magenwand nicht nur individuelle Unterschiede, sondern auch bei ein und demselben Individuum von den verschiedensten Umständen abhängende, fortwährende Schwankungen zeigt, so ist es wohl überflüssig zu betonen, wie wenig verlässlich und vertrauenswürdig Resultate sind, die man aus unter so wechselnden Verhältnissen angestellten Versuchen geschöpft, und dass man daher mit Bestimmtheit weder von einer allgemeinen Regelung der Konzentrationen, noch von irgend einer Tendenz sprechen kann, nach welcher die Konzentrationen bestrebt wären sich einem gewissen gastroisotonen Wert zu nähern, — wie dies von einem grossen Teile der Autoren vorausgesetzt wird.

Speziell, was die Verdünnungssekretion anbelangt, haben wir kein Recht unbedingt eine spezifische Zellenfunktion anzunehmen, wenn wir sehen, dass in den Magen eingeführte Milch oder irgend eine einheitliche Flüssigkeit, sagen wir z. B. isotones Zuckerwasser daselbst verdünnt wird, (Δ würde von 0,56 auf 0,30° C. sinken), da dies bei der, der Magenwand eigentümlichen Permeabilität eine leicht erklärliche physikalische Erscheinung sein kann.

Diese eigentümlichen Permeabilitätsverhältnisse sind jedoch nicht nur für tierische Häute charakteristisch, denn es können auch anorganische Scheidewände sich ähnlich verhalten; so ist z. B. von Fett oder Oel durchtränktes Papier für

1) Pflügers Arch. 74, S. 267.



Alkohol oder noch eher für Aether sehr permeabel, für Wasser jedoch, — wenigstens praktisch genommen, — gar nicht. Demnach ganz gleiche Verhältnisse wie sie die Magenwand zeigt.

Wenn wir nun unser Augenmerk auf all die obenerwähnten Momente richtend, der Frage der Verdünnungstheorie näher treten, so werden wir in der ganzen diesbezüglichen Literatur nur sehr wenige Daten finden, die geeignet wären, die Theorie mächtig zu stützen.

Beginnen wir mit den Daten von Roth und Strauss (l. c. S. 163). Aus Vorangegangenem folgt nicht nur, dass bei isotonen Zuckerlösungen Δ von 0,56 auf 0,45 sinken kann, sondern dass die Konzentration der NaCl-Lösungen geringer werden muss, da eine $\Delta = 0{,}57$ entsprechende 0,92 pCt. NaCl-Lösung immerhin unter grösserem partiellen Drucke steht, als das Blut, als 0,6 pCt. NaCl-Lösung betrachtet. Von sechs mit NaCl-Lösungen angestellten Versuchen waren vier, bei denen sich die Konzentration der Lösung über 0,58 pCt. hielt und nur bei zweien sank der NaCl-Gehalt unter den des Blutes (0,44 bezw. 0,39 pCt.). Diesen steht ein, mit einer Mischung von NaCl und Traubenzucker durchgeführter Versuch gegenüber, in welchem der NaCl-Gehalt von 0,45 pCt. auf 0,49 pCt. stieg.

Mit hypotonen Lösungen angestellte Versuche ergaben folgende Resultate:

Die Konzentration einer 0,49 proz. NaCl-Lösung ($\Delta = 0{,}30$) blieb in zwei Fällen unverändert, sank in vier Fällen auf 0,42, 0,35, 0,32 bezw. auf 0,16.

Diesen Versuchen stehen solche gegenüber, bei welchen in einer Traubenzucker enthaltenden Lösung die Konzentration der NaCl-Lösung von 0 auf 0,38 bezw. 0,48 pCt. stieg, im Gegensatze zu den früher angeführten Resultaten.

Bei den Untersuchungen von Strauss (l. c. 4) mit hypotonen Mineralwässern stehen mehreren Verdünnungen ebensoviele Konzentrationssteigerungen gegenüber. Nur das NaCl allein zeigt einige Regelmässigkeit, indem seine Konzentration gewöhnlich 0,6 pCt. beträgt, sich also dem, dem Blute entsprechenden Werte nähert. So sinkt z. B. Δ der Kissinger Maximilian-Quelle zwar von 0,47° C. auf 0,32 bezw. 0,33, (höchstwahrscheinlich infolge Resorption irgendwelcher im Blute nicht enthaltenen Stoffe) doch wächst der NaCl-Gehalt von 0,37 pCt. auf 0,46 bezw. 0,42 pCt.

Ebenso fand Strauss (l. c. 5) bei der Resorption isotoner Milch, Salz oder Zuckermischungen, dass bei der einen Hälfte der hierher gehörigen sechs Versuche Δ zwar etwas kleiner wurde, von 0,56 auf 0,52, von 0,54 auf 0,50, von 0,55 auf 0,54 sank, bei der zweiten Hälfte jedoch von 0,57 auf 0,56, 0,68 bezw. 0,76 wuchs, und nachdem gleichzeitig der Fettgehalt von 20 auf 50 pCt. stieg, so ist es klar, dass hier Wasser resorbiert wurde. Gastroisotone Lösungen ($\Delta = 0{,}42°$ C.) bleiben, von einer wenige hundertstel Grade betragenden unregelmässigen Schwankung abgesehen, — unverändert, welche Erscheinung ihre einfachste Erklärung darin findet, dass die Aufnahme von Zucker usw. ins Blut durch eine Ausscheidung verschiedener anderer Stoffe aus demselben kompensiert wird. Strauss konstatierte auch, dass im Magen das nüchterne Sekret und der Rückstand in den allermeisten Fällen unter $\Delta = 0{,}50°$ C. bleibt, was meiner Ansicht nach jener Annahme, nach welcher Δ des Magensekretes stets annähernd 0,45° betrüge, vollständig entspricht. Genau so verhält es sich mit dem Ewald-Boasschen Probefrühstück, dessen Δ nach Justesen (l. c. S. 464) 0,25° C. beträgt; die durch die Verdauungsprodukte hervorgerufene Konzentrationserhöhung wird durch die Resorption kompensiert. Im übrigen äussert er sich wie folgt: „ich habe schon früher betont, dass der osmotische Druck des Mageninhaltes unter abnormen, bezw. pathologischen Umständen . . . . demjenigen des Blutes naheliegen kann.“ (l. c. S. 6) und verhält sich der Verdünnungssekretion gegenüber sehr reserviert.

Jene Versuche Justesens, (l. c. 8). in deren Verlaufe er die Verdünnung isotoner Flüssigkeiten beobachtete, beziehen sich auf Milch, oder Flüssigkeiten ähnlicher Zusammensetzung, bei denen das Sinken der Konzentration durch die Aus-



gleichung der einzelnen partiellen Konzentrationen untereinander zu erklären wäre, und es entspricht sogar der Umstand, dass in den verschiedensten Lösungen, auch in solchen, die zu Beginn des Versuches relative wenig NaCl enthielten, zum Schlusse ein NaCl-Gehalt von 0,5 — 0,7 pCt. nachweisbar ist, (bei nahezu vollständigem Verschwinden der übrigen gelösten Bestandteile,) — dieser Auffassung vollständig.

Beinahe zu gleicher Zeit mit der Arbeit von Roth und Strauss erschienen die eine ganz andere Ansicht verfechtende von Pfeiffer und Sommer (l. c. 11). Sie fanden, dass isotone, oder solche Na_2SO_4-Lösungen, deren $\triangle = 0{,}45^0$ C ist, oder davon wenig abweicht, höchstens Schwankungen von $^1/_{100}$—$^2/_{100}$ Graden ausgesetzt sind, und halten sie das normale Magensekret für ausreichend zur Hervorbringung der von ihnen beobachteten tatsächlich sehr geringen Verdünnung ($\triangle$ des Magensekretes ist nach Winter 0,37—0,55^0 C, meistens aber annähernd 0,45^0 C.). Dass die Konzentration solcher Lösungen, deren $\triangle$ 0,45^0 C oder nahezu so viel beträgt, fast als fix zu betrachten ist, kann uns nicht Wunder nehmen, wenn wir bedenken, dass sehr stark hypotone Lösungen ($\triangle$ bis zu 0,08^0) auch nur geringe, zwischen $^1/_{100}$ und $^{11}/_{100}$ variierende Schwankungen zeigen; der Grund hierfür liegt einerseits in der im allgemeinen sehr geringen Permeabilität der Magenwand, anderseits aber darin, dass das resorbierte Na_2SO_4 durch NaCl ersetzt wird.

Wie wenig verlässlich die Resultate derartiger Untersuchungen sind, illustrieren in interessanter Weise die Versuche von Pfeiffer. In seiner eben erwähnten Arbeit hält er die Theorie von der Verdünnungssekretion als ebenso überflüssig wie unhaltbar, und kurze Zeit darauf (l. c. 9) wird er zu ihrem eifrigsten Verfechter und gibt als genauen Wert der Gastroisotonie 0,45^{0}C an; wörtlich, wie folgt: „Ich muss daran festhalten, dass sich Salzlösungen im Magen mit auffallender Gesetzmässigkeit auf 0,45^0 C einstellen." (l. c. S. 442.) In seiner neuesten Arbeit[1]) äussert er sich zwar dahin, dass es „unentschieden bleiben muss, ob es berechtigt ist, von Verdünnungssekretion zu reden" (l. c. S. 278), gesteht aber zugleich ein, dass: „die bis zu $2^1/_2$ Stunden ausgedehnte Dauer der Versuche die Tendenz der Einstellung auf die Molenkonzentration des Blutes (also nicht Gastroisotonie!) deutlich zum Ausdruck bringt."

Einer der erbittersten Gegner der Theorie von der Verdünnungssekretion ist Bönninger, (l. c. 12) der bei seinen an Hunden und Hasen vorgenommenen Untersuchungen eine Verdünnung absolut nicht finden konnte; die beim Menschen konstatierbare Abweichung schreibt er dem Abspülen der Sonde mit Wasser und dem verschluckten Speichel zu, dessen $\triangle$ annähernd 0,20^{0}C beträgt. Tatsächlich zeigte es sich, dass, wenn er im Verlaufe des Versuches die Sonde drinnen liess, um so ein Hinabrutschen des Speichels anlässlich wiederholter Einführungen der Sonde zu verhindern, die Verdünnung wirklich ausblieb und die Konzentration der eingeführten Lösungen, langsam zwar, aber unentwegt sich der des Blutes näherte ($\triangle = 0{,}56$).

Bei Individuen mit Oesophagusstriktur ist ein Hinabgleiten des Speichels während der Versuchsdauer doch nahezu ausgeschlossen und merkwürdigerweise konnten selbst jene Autoren, die ihre Versuche aussschliesslich an solchen, in dieser Beziehung sehr geeigneten Medien durchführten, zu keinem einheitlichen, von allen bestätigten Resultate gelangen. Sommerfeld und Röder stellten im Ganzen bloss viermal Versuche mit isotonen Lösungen an (l. c. 10), von denen drei damit endeten, dass die Konzentration der Milch von $\triangle = 0{,}51$ auf 0,37—0,43 sank, was aber wieder nur als Beweis jenes Einflusses gelten kann, den die partiellen Konzentrationen hier spielen. Der Verlauf des vierten Versuches hingegen zeigte, dass bei 300 ccm NaCl-Lösung von $\triangle = 0{,}51^0$, nach Ablauf von 15, ja nach 20 Minuten $\triangle$ unverändert blieb, und erst nach 30 Minuten auf $\triangle = 0{,}44^0$ sank; doch war nach 35 Minuten der Magen ganz leer, woraus zu ersehen ist, dass sich die Verdünnung

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 53. S. 261. 1905.



erst zuletzt zeigte, was man wieder der Ausscheidung des hypotonen Magensekretes zuschreiben kann. (Nach 20 Sekunden war schon freies HCl nachweisbar). Keinesfalls sind aber diese wenigen Versuche von solch entscheidender Wichtigkeit, wie Strauss dies annimmt.

Anderseits fand v. Rzentkowski (l. c. 14) bei seinem Patienten mit Oesophagusstriktur, dass die Konzentration hypotoner Lösungen stets wuchs — bis zu $\Delta = 0{,}56$.

Strauss will diese Versuche jedoch nicht gelten lassen, da es sich hier um einen vollständig pathologischen Magen handle, der niemals freies HCl produzierte. So ganz pathologisch mag dieser Magen aber kaum gewesen sein, wenn, wie Rzentkowski mitteilt, die Entwickelung des betreffenden Kindes in normaler Weise fortschritt; lassen wir aber diesen Magen dennoch als pathologisch gelten, so darf nicht vergessen werden, dass Strauss, als er seine Versuche in Gemeinschaft mit Roth anstellte, es keinesfalls immer mit ganz einwandfreien Magen zu tun hatte. Das Schlucken von Speichel und die dadurch entstandenen Fehler können auch in den Versuchen von Bickel (l. c. 15) als ausgeschlossen betrachtet werden, der fand, dass Wiesbadener Kochbrunnwasser im Pawlowschen kleinen Magen bei hierzu präparierten Hunden von $\Delta = 0{,}37$—$0{,}43^{\circ}$C auf 0,45, 0,52, 0,53, 0,68, $0{,}75^{\circ}$C stieg. Diese Erhöhung, die gegen die Verdünnungstheorie spricht, könnte aber deshalb zustande gekommen sein, weil Δ des reinen Magensekretes im obenerwähnten Falle zwischen 0,55—$1{,}18^{\circ}$C variierte.

Meine eigenen Versuche:

Das Grundprinzip, das ich bei meinen Versuchen verfolgte, war in erster Linie die Schaffung möglichst einfacher Verhältnisse; ich strebte also danach, die störende Wirkung der partiellen Diffusionen a priori zu eliminieren, zu welchem Zwecke ich in den Magen nur Lösungen von dem Blute ähnlicher Zusammensetzung einführte, wie: 0,6 und 0,9 pCt. NaCl, 0,6 pCt. NaCl + 0,4 pCt. $NaHCO_3$. Dass ich bei 0,9 proz. NaCl-lösungen manchmal $\Delta = 0{,}57$, manchmal $\Delta = 0{,}55^{\circ}$ C. gefunden habe, ist daraus erklärlich, dass ich bei Herstellung der Lösungen kein besonderes Gewicht darauf legte, genau zu wiegen, da ich die Konzentration im weiteren Verlaufe ohnedies zu bestimmen hatte.

Ich führte also von diesen Lösungen ca. 400 ccm mit Hülfe einer Magensonde in den normal sezernierenden und funktionierenden Magen des betreffenden Patienten, beliess die Flüssigkeit 15—20 Sekunden daselbst und entleerte den Magen sodann ebenfalls durch die Sonde. In Fällen, in denen der Patient vorher gefrühstückt hatte, wusch ich seinen Magen zweimal mit der zum Versuche vorbereiteten Lösung aus und untersuchte, ob bei dem Spülwasser keine Konzentrationsänderung konstatierbar sei; doch war schon das zweite Spülwasser in allen Fällen unverändert, weshalb von dieser Seite aus eine Beeinflussung nicht mehr zu erwarten war.

Sowohl in den eingeführten, als auch in den ausgehobenen Lösungen bestimmten wir die gesamte Molekularkonzentration auf Grund des Sinkens des Gefrierpunktes (Δ), ferner die Menge der Chloride nach Vorschrift von Volhard (in den entleerten Flüssigkeiten immer aus der Asche, damit der Eiweissgehalt eventuell vorhandener Speichel keinen Fehler verursache. Nur wenn mir wenig zur Verfügung stand, titrierte

ich direkt die ausgehobene Lösung, was ich an den betreffenden Stellen der Tabelle speziell anmerke.) Ich bestimmte ferner die Gesamtazidität (Phenolphtalein) und die „freie Salzsäure“ (Kongoindikator), durch Titrieren mit $^1/_{10}$ norm. Lauge.

Die Resultate meiner Versuche sind aus folgenden Tabellen ersichtlich:

1. 0,9 pCt. Na Cl.

a) Starke Verdünnung:

Bajnóczi eingeführt,	400 ccm,	△ = 0,542,	NaCl 0,92 pCt.,	
nach 20 M. ausgehoben	49	0,46	0,64	(dir.)
Farkas	400	△ = 0,547	0,92	
20 M.	10	0,375	0,58	(dir.)
Szakálas	400	△ = 0,54	0,92	HCl —
25 M.	50	0,45	0,74	
Gedö	400	△ = 0,54		HCl —
20 M.	10	0,287		Gesamtazid. 20
Bodnár	400	△ = 0,54		HCl +
20 M.	10	0,48		Gesamtazid. 30
Dörgö spült	400	△ = 0,55		HCl —
20 M.	47	0,49	0,84	Gesamtazid. 12
György	400	△ = 0,55		HCl —
20 M.	90	0,50	0,83	Gesamtazid. 10

b) Geringe Veränderung:

Verdünnung:				
Mařkó	400	△ = 0,54	0,92	HCl —
20 M.	200	0,53	0,68	Gesamtazid. 39
K. Kovács	400	0,55		HCl +
20 M.	160	0,54	0,81	Gesamtazid. 11
Konzentration:				
Molnár	400	△ = 0,54	0,92	HCl +
25 M.	50	0,555	0,97	(dir.)
Fülöp	400	△ = 0,54	0,92	HCl +
20 M.	190	0,552	0,734	Gesamtazid. 21

c) Starke Konzentration:

Töth	400	△ = 0,54	0,92	HCl —
20 M.	400	0,645	0,845	Gesamtazid. 26
Kalix	400	△ = 0,54	0,92	HCl 38
20 M.	120	0,635	0,95 (dir.)	Gesamtazid. 65
J. Kovács	400	△ = 0,55	0,9	HCl —
20 M.	70	0,62	0,88	Gesamtazid. 1
Lonsky	500	△ = 0,55	0,9	HCl —
15 M.	60	0,61	0,87	Gesamtazid. 11
Alajos	400	△ = 0,55	0,9	HCl —
20 M.	65	0,625	0,845	Gesamtazid. 2

2. 0,6 pCt. NaCl.

a) Geringe Veränderung:

Verdünnung:				
Uliczky eingeführt	400	△ = 0,38	0,573	HCl +
20 M.	100	0,363	0,553	Gesamtazid. 12
Konzentration:				

Szakálas (3)	400	Δ = 0,38	0,57	HCl —
20 M.		0,39	0,62	Gesamtazid. 5
Lonsky (gesp.) (0,9pCt.)	500	Δ = 0,38	0,57	HCl —
12 M.	125	0,40	0,585	Gesamtazid. 1
Molnár eingeführt	500	Δ = 0,38	0,57	HCl —
20 M.	360	0,385	0,61	Gesamtazid. 1
Szakálas (4) eingef.	400	Δ = 0,385	0,57	HCl —
20 M.	60	0,39	0,59	Gesamtazid. 1
Lonsky eingeführt	400	Δ = 0,36	0,57	HCl 12
21 M.	40	0,37	0,49	Gesamtazid. 12
I. Spülwasser		Δ = 0,34		
II. „		0,36		
Molnár eingeführt	400	Δ = 0,36	0,57	HCl —
20 M.	110	0,37	0,60	Gesamtazid. 2
II. Spülwasser		0,37		

b) Starke Konzentration:

Alajos eingeführt	400	Δ = 0,38	0,57	HCl —
20 M.	40	0,54	0,78	(dir.) Gesamtazid. 1

3. 0,6 pCt. NaCl + 0,4 pCt. $NaHCO_3$.

a) Starke Verdünnung:

Buday eingeführt	400	Δ = 0,52	NCl 0,60 pCt.
20 Sek.	24	0,45	0,54
I. Spülwasser		Δ = 0,49	
II. „		0,49	0,56

Nach dem Probefrühstück freies HCl 0,054 pCt., Milchsäure neg; nach dem Mittagsmahl HCl +; nach 6 Stunden ist der Magen leer, Milchsäure neg.

Birke eingeführt	400	Δ = 0,52	NaCl 0,60	
10 Sek.	12	0,45	0.57	(dir.)
II. Spülwasser		Δ = 0,49		

Sowohl nach dem Probefrühstück als nach dem Mittagmahl HCl +, Milchsäure —; nach 6 Stunden ist der Magen leer.

Birke eingeführt	170	Δ = 0,51	NaCl 0,585
20 Sek.	10	0,29	0,41
sofort ausgehoben		0,50	0,58
Kovács eingef.	400	Δ = 0,51	Na Cl 0,585
20 Sek.	42	0,38	0,62
II. Spülwasser		0,48	

Nach dem Probefrühstück HCl +, Milchsäure —. Das Anwachsen des NaCl-Inhaltes trotz des Sinkens des Gefrierpunktes erklärt sich wohl daraus, dass das ausgeschiedene HCl das $NaHCO_3$ vollständig neutralisierte, so dass eine fast vollständig reine NaCl-Lösung ausgehoben wurde.

Söfalvi eingeführt	400	Δ = 0,54	NaCl 0,585	
15 Sek.	12	0,45	0,585	(dir.)
II. Spülwasser		0,54	0,585	

b) Geringe Veränderung:

Söfalvi eingeführt	340	Δ = 0,54	NaCl 0,585
15 Sek.	65	0,54	0,60



Nach dem Probefrühstück HCl +, Milchsäure —. Nach dem Mittagmahle HCl 0,22 pCt., Milchsäure —, nach 6 Stunden ist der Magen leer.

Die früher konstatierbare Verdünnung trat, wenn die Sonde drinnen belassen wurde, nicht ein.

Lonski eingeführt	270	$\Delta = 0{,}51$	NaCl 0,585
		bei drinnen gelassener Sonde	
15 Sek.	80	0,50	0,64
Spülwasser		0,51	0,59
sofort ausgehoben		0,51	
Lonski eingeführt	380	$\Delta = 0{,}51$	NaCl 0,585
15 Sek.	95	0,50	0,61
II. Spülwasser		$\Delta = 0{,}51$	0,585
Barte eingeführt	400	$\Delta = 0{,}51$	NaCl 0,585
20 Sek.	40	0,50	0,62

Nach dem Probefrühstück HCl +, Milchsäure —. Desmoid-Probe +; nach 6 Stunden leerer Magen.

Schuster eingef.	400	$\Delta = 0{,}51$	NaCl 0,585
20 Sek.	40	0,495	0,57
II. Spülwasser		0,50	0,57

Nach dem Probefrühstück HCl = 0. 6 Stunden nach dem Mittagmahl leerer Magen.

Szekálal eingeführt	300	$\Delta = 0{,}54$	NaCl 0,585
		bei drinnen gelassener Sonde	
15 Sek.	180	0,53	0,60

Wie aus obigen Tabellen ersichtlich, sank die Konzentration des NaCl in insotonen 0,9 proz. Kochsalzlösungen im allgemeinen, entsprechend dem Umstande, dass ihre partielle Konzentration höher war, als jene des Wassers, welches 0,6 pCt. NaCl enthält.

Nur in zwei Fällen war eine minimale Erhöhung zu konstatieren; (bei Moluár auf 0,97 und bei Kalix auf 0,95 pCt.), beides ist jedoch die Folge dessen, dass bei diesen direkt titriert wurde, aus der Asche hätten wir auch hier geringere Werte bekommen.

Das Sinken des Gefrierpunktes galt mir als Richtschnur bei Bestimmung der Gesamt-Molekularkonzentration, welche meinen Beobachtungen nach ein sehr unregelmässiges Verhalten bekundete: bald stieg, bald sank sie.

Die Erklärung hierfür mag wohl in erster Linie in der Resorption des NaCl zu suchen sein; doch kompensiert das Sinken der Konzentration in einem bedeutend grösseren Teile der Fälle, ja überwiegt es sogar, die Ausscheidung verschiedener Blutbestandteile, sowie die HCl-Produktion.

Bei den mit 0,6proz. hypotoner Kochsalzlösung angestellten Versuchen blieb nicht nur der NaCl-Gehalt unverändert, sondern überraschenderweise auch die Gesamtkonzentration; man würde das Gegen-



teil erwarten, vom Standpunkte rein physikalischer Gesetze — und doch ist unter den angeführten 8 Fällen nur ein einziger, der diesen Standpunkt rechtfertigt, und auch hier bin ich geneigt das Wachsen der Konzentration einer Wasserresorption zuzuschreiben. Dass in den übrigen Fällen nicht grössere Mengen Blutbestandteile ausgeschieden wurden, zeigt im Verein mit dem ersten Teile der mit 0,9 proc. NaCl durchgeführten Versuche und im Gegensatze zum zweiten Teile derselben, dass die Permeabilität der Magenwand einzelnen Stoffen gegenüber absolut kein bestimmter Begriff sei, sondern ein individuell verschiedener, und auch beim einzelnen Individuum zeitweise sich ändernder Umstand.

Im dritten Teile meiner Versuche, bei denen ich isotone 0,6 proc. NaCl- und 0,4 proc. $NaHCO_3$ - Lösungen angewendet, legten ich das Hauptgewicht darauf, vollständig normale Magen zu untersuchen. Im grössten Teile der Fälle blieb die Gesamtkonzentration der Lösungen unverändert, und trat hier und da eine Verdünnung ein, so war die zurückgebliebene Flüssigkeitsmenge so verschwindend gering (10—42 ccm), dass man die Verdünnung dem Hinabgleiten wenig Speichels zuschreiben kann, dem ja auch bei den grössten Vorsichtsmassregeln nicht auszuweichen ist. Dass diese Annahme tatsächlich berechtigt ist, beweist am besten der Fall Fr. Sòsalvy's, bei welcher im ersten Versuche △ von 0,54 auf 0,45° C sank, im zweiten jedoch, als ich nach der Methode Bönnigers die Sonde während der ganzen Dauer des Versuches nicht entfernte und so das bei neuerlicher Einführung unvermeidliche Hinabgleiten des Speichels verhinderte, △ konstant 0,54° C blieb. Genau so verhält es sich mit dem Versuche an Fr. Szakála's, bei der ich beim mit 0,9 pCt. NaCl durchgeführten Versuche eine Verdünnung konstatirte, (△ wurde 0,54), welches Resultat sich wesentlich von jenem unterschied, das ich bei drinnen belassener Sonde erlangte, indem damals △ von 0,54 auf 0,53° C sank.

Auf Grund der Resultate meiner Versuche und meiner bisher gesammelten Erfahrungen glaube ich meine Meinung bezüglich der Verdünnungssekretion in Folgendem zusammenfassen zu können:

Die Daten der hierhergehörigen Literatur sprechen zweifelsohne dafür, dass die Konzentration der Milch und Lösungen ähnlichen Konzentration (isotone Lösungen) im gesunden Magen im allgemeinen sinkt; der Grund hierfür ist hauptsächlich in der durch die partielle Konzentration einzelner Stoffe (z. B. Zucker) hervorgerufenen Resorption zu suchen, denn in jenen Fällen, in denen den partiellen Konzentrationen bloss eine nebensächliche Rolle zufällt, tritt die Verdünnung nicht unbedingt ein, respektive, es ist sehr oft eine kompensatorisch auftretende Konzentrationserhöhung zu beobachten. Dass eine Verdünnung in vielen Fällen dennoch konstatierbar wurde, erklärt sehr einfach das Hinzutreten des Speichels, wie dies aus unseren Versuchen, bei denen die Sonde während der Versuchsdauer nicht entfernt wurde, ersichtlich wird; doch muss

diesbezüglich auch das Magensekret als wichtiger Faktor angesehen werden. Seit den Versuchen Pawlows an Hunden wissen wir, dass die jeweilige Zusammensetzung des aus HCl, Pepsin etc. bestehenden Magensekretes, unter den geringsten, oft nur psychischen Einflüssen sich wesentlich verändern kann und dass speziell die Konzentration des menschlichen Magensekretes erheblichen Schwankungen bei ein und demselben Individium (Δ variiert zwischen 0,15 und 0,82° C) ausgesetzt ist, wie dies Umber mitteilte, dem es als Erstem gelang, speichelfreies menschliches Magensekret in dieser Richtung zu untersuchen. Dieser Umstand sowohl, als auch die genügende Anzahl der früher erwähnten, lassen es sehr begreiflich erscheinen, weshalb die Resultate jener Versuche, die die Magenresorption zum Gegenstande haben, niemals volldecken können. Die erwähnten Umstände genügen auch, um die tatsächlich oft vorhandenen Verdünnungen zu erklären, und ich finde keinen Grund zur Annahme einer, die Verhältnisse nur komplizierenden spezifischen Verdünnungssekretion.

Schliesslich gestatte ich mir noch dem Herrn Professor Hofrat Karl v. Kétly, der die Freundlichkeit hatte, mir sowohl das Krankenmaterial seiner Klinik, als auch das Laboratorium derselben zur Verfügung zu stellen, hierfür meinen besten Dank auszudrücken. Ausserdem bin ich meinem Freunde, Herrn Privatdoz. Dr. Ladislaus von Rhorer, für seine Ratschläge besonders im physikalischen Teile meiner Arbeit zu Dank verpflichtet.

XV.

Aus dem anatomisch-pathologischen Institut der Universität Warschau.

Ueber die anatomischen Veränderungen in den Nebennieren bei Arteriosklerose.

Von

Dr. **H. Landau** (Warschau).

Die Frage von den Beziehungen der Nebennieren zur Entstehung der Arteriosklerose wurde erst unlängst auf die Tagesordnung gestellt und zwar im Jahre 1903, also vor etwa 4 Jahren. Es berichtete damals der französische Forscher Josué[1]), dass es ihm durch mehrmalige intravenöse Adrenalininjektionen ein „künstliches Atherom" der Aorta bei Kaninchen hervorzurufen gelang. Zwar stellte es sich aus den späteren Untersuchungen heraus, dass ganz ähnliche den von Josué erzielten Veränderungen bei Anwendung nicht nur anderer Nebennierenextrakte wie: Suprarenin, Paraganglin, sondern auch verschiedener Substanzen, die mit den Nebennieren nichts Gemeinschaftliches haben, und zwar: Digalen, Strophantin, Adoniodin, $BaCl_2$ entstehen, nichts destoweniger bleibt die von Josué festgestellte Tatsache bedeutungsvoll. Auch versäumte nicht Josué daraus gewisse sich auf die Entstehung der menschlichen Arteriosklerose beziehende Konsequenzen zu folgern. Er sprach nämlich die Vermutung aus, dass die menschliche Arteriosklerose auf demselben Wege wie die bei Kaninchen mittelst Adrenalin künstlich hervorgerufene, entsteht. Und zwar soll der Grund dieses Prozesses ein gewisser Zustand von erhöhter Tätigkeit der Nebennieren („hyperépinephrie") bilden, dank welcher die Sekretion dieser Drüsen gesteigert ist, die aber in den Kreislauf gelangende überschüssige Menge dieses Sekrets dieselben Veränderungen im Gefässsystem, wie das in dem Kaninchenkörper künstlich eingeführte Adrenalin hervorruft. Diese Vermutung wird von J. auf die Resultate der von ihm ausgeführten Untersuchungen in 3 Fällen von menschlicher Arteriosklerose, in welchen er gewisse Veränderungen in den Nebennieren feststellen konnte, die auf einen hyperplastischen Zustand derselben hinweisen sollen, gestützt.

Allerdings muss hier hervorgehoben werden, dass es sich aus den genaueren und zwar mikroskopischen Forschungen (Josué selbst be-

---

1) Compt. rendues de la soc. de biologie. 1903.



schränkte sich in seinem ersten Berichte auf die Anführung bloss makroskopischer Veränderungen) herausstellte, dass es trotz der scheinbaren, zwischen den Adrenalinveränderungen der Kaninchenaorta und der menschlichen Arteriosklerose bestehenden Aehnlichkeit, doch diese beiden Prozesse für identisch anzusehen, nicht angeht. Während das hauptsächlichste Merkmal der menschlichen Arteriosklerose die Veränderungen an der Intima der Gefässwand bilden, und zwar die Verdickung derselben samt einer ganzen Reihe sekundärer regressiver Metamorphosen (Verfettung, hyaline Degeration usw. bis zur Nekrose) und Ablagerung von Kalksalzen in dem nekrotisierten Gewebe, angesichts welcher Erscheinungen die in den anderen Schichten der Gefässwand (in der Tun. media und adventitia) teils atrophischer, teils progressiv-entzündlicher Natur vorkommenden Veränderungen ganz in den Hintergrund treten[1]), ist der hauptsächlichste, wenn nicht der ausschliessliche Sitz der nach Einspritzung von Adrenalin sowie auch anderen ähnlichen Substanzen entstehenden Veränderungen, die mittlere Schicht (Tun. media) der Gefässwand. Diese auf die beiden Bestandteile dieser Schicht, sowohl auf die Muskelfasern als auch auf die elastischen Fasern sich in gleicher Weise ausbreitenden Veränderungen bestehen im grossen ganzen im Auftreten mehr oder weniger ausgedehnter nekrotischer Herde samt Verkalkung derselben. Es ist im Vergleich mit diesen Erscheinungen den mitunter in den anderen Schichten der Gefässwand zu beobachtenden Veränderungen (am häufigsten in der inneren Schicht in Form von Herden kleinzelliger Infiltration) nur eine untergeordnete Rolle zuzuschreiben.

Es veranlassten sogar diese Abweichungen im anatomischen Bilde beider Erkrankungen manche Autoren der sogenannten experimentellen Arteriosklerose der Kaninchen jeglichen Zusammenhang mit der menschlichen Artheromatose überhaupt abzusprechen. Es wird eine solche Meinung unter anderen in der vor kurzem erschienenen Abhandlung des italienischen Forschers d'Amato[2]) geäussert. Indem er sich auf die von ihm festgestellte Tatsache und zwar das Auftreten vereinzelter nekrotischer Herde nicht nur in der Aortenwand, sondern auch in der Muskelschicht des Magens und des Darmes der in entsprechender Weise (mit Paraganglin) behandelten Tiere stützt, behauptet er, dass Adrenalin, sowie auch andere, dieselbe Wirkung ausübende Substanzen, nur spezifische Gifte für die glatte Muskulatur überhaupt darstellen.

1) Was den Ausgangspunkt dieser Veränderungen anbelangt, so bestehen darüber zurzeit bekanntlich verschiedene Meinungen. So werden von den einen die Veränderungen der Intima für primär angesehen, wogegen von anderen für den Ausgangspunkt des atheromatösen Prozesses der Gefässe atrophische Veränderungen in der Muskelschicht desselben gehalten werden (Thoma und seine Schule), andere wieder (Köster) die Erkrankung der Gefässwand von entzündlichen Veränderungen in den kleinen, in der Arterienwand verlaufenden Gefässen (Vasa vasorum) ableiten.

2) Berl. klin. Wochenschr. 1906.



Indem wir hier von einer näheren Betrachtung der Beziehungen zwischen den Adrenalinveränderungen in der Aorta der Kaninchen und der menschlichen Arteriosklerose absehen, müssen wir doch zugestehen, dass zwischen diesen beiden Erkrankungen in anatomischer Hinsicht ganz wesentliche Unterschiede bestehen. Nichtdestoweniger ist der von Josué ausgesprochenen Vermutung betreffs des Entstehungsmechanismus der menschlichen Arteriosklerose ein gewisser Grad von Wahrscheinlichkeit schon deshalb nicht abzusprechen, als das Adrenalin (sowie die Nebennierenextrakte überhaupt) eine ganz ausgesprochene Eigenschaft, den Blutdruck in den Arterien zu steigern, besitzt[1]), welchem Faktor bekanntlich eine bedeutende Rolle in der Aetiologie der Arteriosklerose überhaupt zukommt.

Während Josué einerseits zahlreiche Nachahmer fand, welche sich mit der Bestätigung der von ihm entdeckten, die Einwirkung des Adrenalins auf die Kaninchenaorta betreffenden Tatsache befassten[2]), lenkten die von ihm gezogenen, sich auf die menschliche Arteriosklerose beziehenden Schlüsse nicht die genügende Aufmerksamkeit auf sich. Es wird dies mindestens durch das vollkommene Fehlen von diesbezüglichen Untersuchungen in der betreffenden Literatur bewiesen. Zwar treffen wir hier und da vereinzelte Angaben über den Befund an den Nebennieren der Kaninchen nach Adrenalininjektionen [Külbs[3]), Scheidemandel[4])]. Es sind das aber nur ganz zufällige Untersuchungen, welche nicht speziell zum Zwecke der Aufklärung dieser Beziehungen unternommen worden sind. Doch ist diese Frage angesichts der bis jetzt noch einigermassen in Dunkel gehüllten Pathogenese der Arteriosklerose eine der höchst interessantesten. Um diesen Mangel auszufüllen, unternahm ich eine Reihe von Untersuchungen, sowohl an menschlichem Leichenmaterial, als auch an Tieren. Bevor ich aber meine Untersuchungsergebnisse hier wiedergebe, sei es mir gestattet, einige den Bau der normalen Nebenniere betreffende Daten anzuführen.

I. Ueber den Bau und Funktionen der normalen Nebenniere.

In der Anatomie besteht schon seit langem die Einteilung der Nebennierensubstanz in Rinde (substantia corticalis) und Mark (subst. medullaris).

1) Eben diese Eigenschaft des Adrenalins soll, auch der Mehrzahl der Autoren nach, die nähere Ursache der durch dasselbe bedingten Veränderungen der Gefässwand bilden.

2) Es sind angesichts der zahlreichen eindeutigen Stimmen, welche das Auftreten der spezifischen Veränderungen in der Aorta der Kaninchen unter dem Einfluss des Adrenalins vollkommen bestätigen, die ganz negativen von Kayserling (s. Berl. klin. Wochenschr. 1907. No. 2) erzielten Ergebnisse als sehr auffallend zu bezeichnen. Es fanden sich unter 8 von diesem Verf. ausgeführten Versuchen — den Kaninchen wurde Suprarenin in die Ohrvene eingespritzt — nur in einem Falle gewisse Veränderungen in Form von Aneurysma dissecans, während in allen anderen jegliche Veränderungen an der Aorta fehlten.

3) Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. 1905. Bd. LIII.

4) Virch. Arch. 1905. Bd. CLXXXI.



Es unterscheiden sich diese beiden Teile sowohl hinsichtlich ihres Baues, als auch wahrscheinlich ihrer Funktionen von einander ziemlich beträchtlich. Dieser Unterschiede wegen sind manche Anatomen ihnen auch einen verschiedenen Ursprung zuzuschreiben geneigt (Braun, Kölliker u. a.). Es soll namentlich die Rindensubstanz in gewöhnlicher Weise vom embryonalen Epithel entstehen, während die Marksubstanz in genetischem Zusammenhange mit dem N. sympathicus stehe. Doch scheint diese Auffassung nicht richtig zu sein. Obgleich im Marke tatsächlich zahlreiche Nervenelemente in Form grosser ganglionärer Zellen anzutreffen sind, so ist doch die Herkunft beider Bestandteile der Nebenniere gemeinschaftlich, und zwar von dem die Bauchhöhle auskleidenden Endothel.

Dem feineren Bau ihrer Zellen sowie der Anordnung derselben gemäss sind in der Rindensubstanz der Nebenniere einzelne Schichten wahrnehmbar, und zwar von der Peripherie dem Zentrum zu die folgenden:

Unmittelbar unter der bindegewebigen Kapsel, die das ganze Organ umhüllt und in das Innere desselben Trabekel hineinschickt, befindet sich die sogenannte Zona glomerularis. Die diese Schicht bildenden Zellen sind röhrchenartig angeordnet, wobei jedes Röhrchen 18—20 Zellen enthält. Es ist mitunter im Zentrum des Röhrchens ein kleines Lumen zu bemerken, was dem Glomerulus das Aussehen eines gewöhnlichen Azinus verleiht, häufiger aber sind die Glomeruli gänzlich mit Zellen ausgefüllt ohne zentrale Oeffnung. Die dieser Schicht zugehörenden Zellen besitzen einen stark färbbaren Kern mit mehreren Kernchen und ein leicht gekörntes Protoplasma, wobei die Körnchen bei Färbung mit gewöhnlichen sauren Farbstoffen (Eosin) ganz deutlich hervortreten.

Die Zellen der folgenden tieferen Schicht, welche viel ausgedehnter ist als die erste, sind in Form langer cylindrischer Säulen angeordnet, die parallel zueinander verlaufen und sich radiär zum Zentrum des Organs richten. Indem diese Säulen einerseits an die Zona glomerularis grenzen, rücken sie andererseits in die tiefer liegende Schicht hinein, um am Rande der Marksubstanz selbst zu enden. Der charakteristischen Anordnung der Zellen wegen trägt diese Schicht den Namen Zona fasciculata (Bündelschicht).

Die genauere Untersuchung gestattet in dieser Schicht 2 Teile, welche sowohl hinsichtlich des Baues ihrer Zellen, als auch der Anordnung derselben, von einander verschieden sind. Im ersteren oberflächlicheren Teile begegnen wir noch nicht der für diese Schicht charakteristischen bündelartigen Anordnung der Zellen. Diese letzteren liegen hier vielmehr ohne jede bestimmte Ordnung und sind von einander durch das Lumen kleiner Kapillaren getrennt. Was die Zellen selbst anbetrifft, so ist das Aussehen derselben so charakteristisch, dass sie sofort ins Auge fallen, indem sie einen lebhaften Kontrast mit denjenigen der oberflächlicheren wie auch der tieferen Schichten bilden. Es sind das namentlich grosse Zellen, deren Protoplasma sich in Form eines



ziemlich lockeren Netzes darstellt, es ist anscheinend mit flüssigem Inhalt ausgefüllt und enthält sehr spärliche oder auch keine Körnchen. Des charakteristischen Baues dieser Zellen wegen wurde die ganze Schicht als „schwammartige Schicht“ (couche spongieuse), die Zellen selbst als „Spongiozyten“ bezeichnet.

Erst in der folgenden Schicht der Zona fasciculata tritt die bündelartige Anordnung der Zellen hervor. Die Zellen besitzen hier einen Kern, der dem der Zellen der Zona glomerularis ähnlich ist, und ein ebenfalls körniges obwohl sich weniger intensiv als jene Zellen färbendes Protoplasma. Es enthalten mitunter diese Zellen neben den Körnchen kleinere oder grössere Vakuolen, die im peripherischen Teil des Zellkörpers liegen. In dieser Schicht treten ebenfalls ziemlich reichliche Bündel von Bindegewebe auf, welche die einzelnen Zellensäulen von einander trennen; dieselben sind mit ganz kleinen Kapillaren besetzt, die bei verschiedenen hyperämischen Zuständen der Nebennieren besonders deutlich zutage treten.

Die folgende sich an der Grenze der Marksubstanz befindende Schicht der Rindensubstanz wird mit dem Namen der netzartigen (Zona reticulata) bezeichnet. Dieselbe besteht aus polyedrischen stark gekörnten Zellen, und enthält sehr zahlreiche in verschiedenen Richtungen verlaufende Kapillaren, sowie eine gewisse Zahl von Nervenfasern, welche jede Zelle besonders umflechten. (In der vorher genannten Schicht — Zona fasciculata — sind auch spärliche Nervenfasern zu finden, doch dringen dieselben nie innerhalb der Zellenbündel hinein, sondern befinden sich zwischen denselben, indem sie dicht der äusseren Oberfläche der Zellen anliegen (Dogiel).

Was die Marksubstanz der Nebenniere anbelangt, so gehört dieselbe zu den höchst unhaltbaren Geweben überhaupt. Schon nach dem Herausnehmen der Nebennieren aus der Leiche finden wir diesen Teil mehr oder weniger zerstört, manchmal aber bildet sich an ihrer Stelle eine Höhle aus, die sogenannte dégénérescence cavitaire der französischen Autoren. Verhältnismässig am besten wird sie durch eine Mischung von Osmium- und Chromsäure (Flemming'sche Flüssigkeit) fixiert. An in dieser Weise fixierten Präparaten ist zu sehen, dass dieser Abschnitt der Nebennieren aus runden oder ovalen Zellen besteht. Es besitzen dieselben ein durchsichtiges homogenes, sich schwach mit sauren Farbstoffen färbendes Protoplasma, wogegen der Kern stark durch basische Farbstoffe gefärbt wird. Irgend eine charakteristische Zellenanordnung ist hier nicht zu bemerken. Dieselben pflegen hier gruppenweise zu liegen, und zwar besteht jede Gruppe aus 10—12 Zellen, die einzelnen Gruppen sind voneinander durch zahlreiche hier verlaufende Blutgefässe getrennt. Im Zentrum dieser Substanz befinden sich die grossen Venenstämme (2—3), von deren Wänden aus Züge von Bindegewebe in verschiedenen Richtungen auslaufen.



In der netzartigen Schicht der Rindensubstanz findet sich auch eine gewisse Zahl pigmenthaltiger Zellen. Dasselbe stellt sich in Form von orangegelben Körnchen verschiedener Grösse dar, die gewöhnlich den ganzen Zellleib ausfüllen. Von diesen Zellen erhielt diese ganze Schicht den Namen der Pigmentschicht (Zona pigmentosa [Virchow]).

Schliesslich sind noch mitunter in der Marksubstanz, manchmal aber auch in den oberflächlichsten Schichten der Rindesubstanz, unmittelbar unterhalb der Kapsel geringe Anhäufungen von weissen Blutkörperchen zu treffen; es gehören diese Zellen, die mononukleär sind, wobei der Kern keine deutliche Chromatinstruktur und das Protoplasma eine geringe Affinität zu den basischen Farbstoffen aufweist, der Gruppe der Lymphozyten an. Diese Zellanhäufungen dürfen als rudimentäre Blutbildungsstätten, analog solchen auch in den anderen Organen (Pankreas, Leber) zu treffenden, angesehen werden.

Es ist schon aus der obigen Beschreibung zu ersehen, dass die Nebennierenzelle keinen einheitlichen Typus darstellt, denn es variiert derselbe in den verschiedenen Schichten dieses Organs ziemlich beträchtlich. Auch sind mit den verschiedenen Variationen in der anatomischen Struktur der Zellen höchst wahrscheinlich Variationen ihrer Tätigkeit verbunden.

Eine gewisse Aufmerksamkeit erheischen die die Nebennierenzellen ausfüllenden Granulationen. Dieselben treten in allen Schichten der Nebenniere, besonders aber in denselben der Rindensubstanz auf, in einer bald grösseren bald kleineren Zahl; verhältnismässig am spärlichsten sind dieselben in den Zellen der sogenannten spongiösen Schicht enthalten. Ueber die Natur derselben bestehen zurzeit verschiedene Meinungen. So werden sie von manchen (z. B. Bogomolcz[1]) aus dem Podwysotzki'schen Laboratorium) auf Grund der charakteristischen mikrochemischen Reaktionen, die dieselben aufweisen, für Fett gehalten, indem sie daraus folgern, dass die Nebennierenzellen eine fettartige Substanz (Lezitin?) ausscheiden.

Doch konnte ich mich durch meine, an ziemlich reichlichem, sowohl menschlichem (ich benutzte dazu vorwiegend von Kindern stammende Nebennieren) als auch tierischem — es wurden zu diesem Zwecke Nebennieren von Katzen, Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen untersucht — Material angestellten Untersuchungen überzeugen, dass diese Meinung irrig ist. An den von den obigen Nebennieren stammenden Präparaten, welche in der Flemming'schen Lösung (Osmium- und Chromsäure) fixiert und mit Saffranin gefärbt worden waren, erzielte ich keine für das Fett charakteristische schwarze Färbung der Körnchen, sondern nur eine diffuse Braunfärbung der ganzen Zelle, die besonders deutlich in den tieferen Schichten der Rindensubstanz hervortreten. Allein die interzelluläre

1) Beitr. zur patholog. Anatomie u. allgem. Pathologie. 1905. Bd. XXXVIII. H. 3.



Substanz wird durch Osmiumsäure schwarz gefärbt. Die einzige Ausnahme bildet hier das Meerschweinchen. Es enthält die Nebenniere von diesem Tiere, welche sich schon überhaupt durch ihr ganz beträchtliches Volumen, welches $^1/_8$—$^1/_6$ desjenigen der Niere beträgt, sowie durch ihre dunkle Pigmentierung auszeichnet, tatsächlich eine gewisse Substanz, die alle charakteristischen mikrochemischen Fettreaktionen aufweist. Dieselbe tritt in Form bald kleinerer, bald aus dem Zusammenfliessen dieser entstandener grösserer Kügelchen in den Zellen und dabei regelmässig in denjenigen der inneren Schicht der Zona fasciculata auf. Ob diese Substanz aber Fett ist oder auch der Gruppe der sogenannten Lipochrome zugehört, ist schwer zu entscheiden.

Auch kann ich schwer denjenigen Autoren beistimmen, welche einem Teil wenigstens der hier in Rede stehenden Körnelung samt anderen Gebilden unregelmässiger Gestalt (bald sphärischer, bald spindelartiger), welche mitunter in den Nebennierenzellen vorkommen, eine spezielle Affinität zum Eisen zuschreiben und sie daher corps sidérophiles nennen. (Guieysse)[1]). Sie stützen sich dabei auf die diesen Körnchen zukommende Fähigkeit sich mit Hämatoxylin nach vorheriger Behandlung (Beizen) mit Eisen zu färben (nach M. Heidenhain's Färbungsmethode). Doch kann ich diese Reaktion keineswegs als eine für diese Körnchen charakteristische ansehen, da ich mich mehrfach überzeugen konnte, dass ausser der genannten Methode die Körnchen sich auch mit anderen Färbemitteln, die kein Eisen enthalten, so mit einer verdünnten Lösung von Gentianaviolett gleichwohl färben lassen.

Ich glaube deshalb, dass es am passendsten sein wird diesen Körnern, analog den in den Zellen anderer Drüsen (Pankreas) auftretenden Körnchen, eine eiweissartige Natur zuzuschreiben und sie für mit der sekretorischen Tätigkeit der Zelle im engen Zusammenhang stehende Gebilde zu halten (sogen. zymogene Körperchen).

Ueber die funktionellen Beziehungen zwischen den einzelnen Schichten der Nebennieren, insbesondere zwischen der sogen. spongiösen und den tiefer liegenden Schichten lässt sich auch zur Zeit nichts Bestimmtes aussagen. Da die für diese Schicht charakteristischen Zellen (Spongiozyten) nach Einspritzung gewisser das Ausscheidungsvermögen der Nebennieren steigender Substanzen wie z. B. Pilokarpin in ihrer Zahl zunehmen, so werden sie von den Einen als Ausdruck der physiologischen Erschöpfung und Ermüdung angesehen; auch werden diese Zellen in Analogie mit den in den Fundusdrüsen des Magens auftretenden delomorphen Zellen gebracht, während die stark gekörnten Zellen der tieferen Schichten mit den adelomorphen oder Hauptzellen verglichen werden. Von Anderen (Guieysse)[2]) wieder wird behauptet, dass die spongiösen Zellen ein flüssiges Produkt ausscheiden, welches dazu bestimmt ist, den dickeren Inhalt der

1) Guieysse, Les capsules surrénales du cobaye, Thèse de Paris. 1901.

2) l. c.



tieferen Zellen zu verdünnen. — Gehen wir allerdings von dem Gedanken aus, dass die die Zellen ausfüllenden Granula der Ausdruck der Sekretionstätigkeit derselben sind, so müssen wir zugestehen, dass die die spongiöse Schicht der Nebennieren bildenden Zellen, als eine verhältnismässig geringe Körnchenzahl im Vergleich mit denjenigen anderer Schichten enthaltende, in funktioneller Hinsicht minderwertige oder auch im Stadium der Erschöpfung sich befindende Zellen darstellen.

Was das in den Nebennieren auftretende Pigment anbetrifft, so wird die Menge desselben auch als Mass des Ausscheidungsvermögens dieses Organs angesehen. Es wurde von uns stets in den von Kindern (bis 1 Jahr) stammenden Nebennieren vermisst, auch ist es in den Nebennieren gewisser Tiere (z. B. Kaninchen) in ganz geringer Menge enthalten. Dagegen fanden wir dieses Pigment in gesteigerter Menge bei gewissen krankhaften Zuständen (s. unten), auch tritt dasselbe dann in atypischer Lokalisation auf und zwar sind die pigmenthaltigen Zellen in der ganzen Rindensubstanz bis an die oberflächlichsten Schichten derselben zerstreut. — Das Nebennierenpigment, wie wir uns mehrfach durch Anwendung entsprechender mikrochemischer Reaktionen (FeCyKy + HCl) überzeugen konnten, enthält kein Eisen.

Was die von den Nebennieren auszuübenden Funktionen anbelangt, so gehören dieselben zu den Organen mit sogen. innerer Sekretion; sie besitzen analog manchen anderen Drüsen (z. B. der Schilddrüse) keinen Ausführungsgang, nur gelangt das von ihnen ausgeschiedene Sekret unmittelbar in die Lymphbahnen, bezw. in den Blutkreislauf.

Ausser der ganz beträchtlichen Rolle, welche den Nebennieren bei der Regulierung des Blutdrucks im Arteriensystem zukommt[1]), nehmen dieselben auch einen regen Anteil am Kampfe des Organismus mit verschiedenen Infektionen und Intoxikationen; die spezielle Bestimmung aber der Nebennieren ist die Neutralisation der während der Muskelarbeit im Körper entstehenden Gifte. Auch unterliegt es keinem Zweifel, dass das Nebennierensekret einen Einfluss auf das sympathische Nervensystem ausübt, indem es zur Erhaltung des normalen Tonus desselben beiträgt.

Wir gehen nun zur Darstellung der bei der Untersuchung von Arteriosklerosefällen stammender Nebennieren gewonnenen Ergebnisse über.

II. Die Veränderungen in der menschlichen Nebenniere bei Arteriosklerose.

Es beziehen sich unsere Fälle auf Menschen verschiedenen Geschlechts (Männer und Weiber) und Alters (46—96 Jahre). Auch wiesen die

1) Es besitzt das Adrenalin sowie auch die anderen Nebennierenextrakte, indem sie intravenös eingeführt werden, die Eigenschaft den Blutdruck bedeutend zu erhöhen. Ob diese Wirkung durch den direkten Einfluss der genannten Substanzen auf die Gefässwand (Oliver u. Schaeffer) oder auch durch die Vermittelung der vasomotorischen Zentren im verlängerten und Rückenmarke (Cybulski) zu Stande kommt, ist bis jetzt noch nicht entschieden.



sklerotischen Veränderungen in den Gefässen verschiedene Intensitätsgrade auf, doch waren dieselben in der Mehrzahl der Fälle ganz beträchtlich. Die Lokalisation der Veränderungen gestaltete sich auch verschieden. So kamen auf 16 von uns untersuchte Arterioskleroscfälle: 7 Fälle allgemeiner Arteriosklerose, sowohl zentraler als auch peripherischer, 4 Fälle ausschliesslich zentraler (der Aorta) und 5 Fälle von Arteriosklerose, deren Sitz ausschliesslich die peripheren Gefässe waren. Von diesen letzteren wurde hauptsächlich die Aufmerksamkeit auf die Gefässe der Bauchhöhle (Art. hepatica, renalis usw.) gelenkt.

Ausser den genannten kamen noch die Nebennieren in 4 Fällen von Tuberkulose verschiedener Organe (Lungen, Darm, Mesenterialdrüsen) und in 2 Fällen von Emphysema pulm. mit allgemeinen Stauungserscheinungen in den Organen zur Untersuchung. Auch hatte ich die Gelegenheit 2 Nebennierenadenome (Struma gl. suprarenalis) sowie ein Melanosarkom desselben zu untersuchen.

Was die Technik anbelangt, so wurde vor Allem die Aufmerksamkeit den in den Nebennieren festzustellenden makroskopischen Veränderungen geschenkt. Zum Zweck der mikroskopischen Untersuchung wurden die Nebennieren in 4proz. Formalinlösung fixiert, in Paraffin eingegossen und die Schnitte mit Alaunhämatoxylin und Eosin, Alaunkarmin nach der van Giesonschen Methode, nach dem Heidenhainschen Verfahren, nach Pappenheim (Pyronin und Methylgrün) usw. gefärbt.

Es folgt unten eine genaue Beschreibung der in unseren Fällen festgestellten Veränderungen.

1. Mann, 56 Jahre. Tod unter Erscheinungen von Kompensationsstörungen. Sektion: Emphys. pulm., Bronchitis. Hypertr. et dilat cordis, insuffic. valv. bicuspid relativa, dilat. arcus aortae. Atrophia renum sclerotica. An der Aorta sklerotische Veränderungen mässigen Grades, dagegen ganz bedeutende an den Art. renalis, mesenterica etc. — Die Nebennieren weisen makroskopisch keine Veränderungen auf. Mikroskop. Untersuchung. Die Kapsel ist beträchtlich verdickt, ausser der Vermehrung der Zahl der eigentlichen bindegewebigen Elemente, sind hier noch zahlreiche und auf einer ziemlich ausgedehnten Strecke verlaufende Bündel glatter Muskulatur zu treffen, dieselben treten hier augenscheinlich ganz selbständig auf, ohne sich in Zusammenhang mit den Gefässwänden zu befinden. — In der Rindensubstanz sind die Kapillaren mässig erweitert und mit Blut gefüllt. Hyperplasie mässigen Grades des die Zellensäulen der Z. fasciculata trennenden Bindegewebes, es stammt dasselbe augenscheinlich von den durch die Kapsel innerhalb der Nebennieren gesandten Trabekeln. — In der Marksubstanz sind die kleinen Gefässe ebenfalls mässig erweitert und mit Blut gefüllt, dagegen ist das Lumen der grösseren Gefässe verengt und deren Wände erheblich verdickt. Es nimmt an dieser Verdickung nur ganz unbedeutend die Intima (Vermehrung der Zahl der bindegewebigen Elemente) Teil, dagegen hauptsächlich — die Muskularis, deren Entwicklung hier ganz bedeutende Grade erreicht. Doch ist diese Vermehrung der Muskelelemente um die Gefässwand herum nicht gleichmässig, sondern es tritt dieselbe vielmehr herdweise (am häufigsten in Halbmondform) auf. Man gewinnt dann den Eindruck, dass das hyperplastische Muskelgewebe kein integraler Bestandteil der Gefässwand ist, sondern selbständig entstanden sind. — Hie und da sind in der Marksubstanz selbst



zwischen den Gefässen vereinzelte Muskelbündel zu treffen. — Es treten ausserdem in der Marksubstanz in der unmittelbaren Nähe der Gefässe ziemlich angedehnte Herde kleinzelliger Infiltration auf. Es enthalten dieselben (Färbung nach Pappenheim) neben einer spärlichen Zahl von Plasmazellen vorwiegend Lymphozyten. — Die Parenchymzellen selbst weisen weder in der Rinden- noch in der Marksubstanz irgend welche Veränderungen auf.

2. Mann, 69 Jahre. Sektion: beträchtliche Hypertrophie des linken Herzventrikels. An der Aorta verhältnismässig geringe atheromatöse Veränderungen, dagegen ganz bedeutende an den peripherischen Gefässen (die Hirn-, Nierenarterien, art. coronariae). Sklerotische Niere. — An den übrigen Organen Stauungserscheinungen.

Die Nebennieren sind makroskopisch nicht verändert. Mikrosk. Unters.: Kapsel mässig verdickt, hie und da Bündel glatter Muskulatur. Ziemlich beträchtliche Hyperämie der Rinden- und der Marksubstanz. Lumen grösserer Gefässe verengt, beträchtliche unregelmässige Verdickung der Muskelschicht, einzelne Muskelbündel in der Marksubstanz zerstreut.

3. Weib, 90 Jahr. Sektion: Phthis. pulm. ulcerosa, Endocarditis verrucosa. An der Aorta sklerotische Veränderungen mässigen Grades, an den peripheren Gefässen (Artt. hepatica, renalis besonders in den ganz kleinen Verzweigungen u. a.) — bedeutend. Stellenweise sklerotische Veränderungen in der Niere. In den übrigen Organen Greisenatrophie. Die Nebennieren sind makroskopisch verkleinert (Atrophie). Längsdurchmesser $2^1/_2$ cm, Querdurchmesser $1^1/_2$ cm. Mikroskop. Veränderungen: Verdickung der Kapsel erheblichen Grades mit zahlreichen Muskelbündeln in derselben. In der Rinde, insbesondere im Bereiche der Z. fasciculata ganz bedeutende Hyperplasie des Bindegewebes samt ausgedehnter Atrophie der Parenchymzellen. Die Atrophie stellt hier alle möglichen Grade dar: von Verkleinerung der Kerne und intensiverer Färbbarkeit derselben bis zu völligem Schwund der Kerne und schliesslich auch der Zellkörper und Ersatz derselben durch Bindegewebe. Dasselbe in geringerem Grade in der Marksubstanz. Dagegen ist das Volumen der spongiösen Schicht deutlich vergrössert, die Zahl der Spongiozyten vermehrt. Das Lumen der grossen Gefässe ist verengt samt erheblicher Verdickung der Muskelschicht und Muskelbündeln zwischen den Gefässen. In der Nähe der Gefässe hie und da kleine Herde kleinzelliger Infiltration. Ganz bedeutende Mengen sowohl in den Zellen eingeschlossenen als auch freien Pigmentes. Die pigmenthaltigen Zellen sind durch die ganze Rinde (teilweise auch im Marke) zerstreut. — Die von der Atrophie nicht befallenen Zellen stellen hinsichtlich ihres Baues keine Veränderungen dar (Cirrhosis gl. suprarenalis).

4. Weib, 77 Jahre. Tod unter Erscheinungen von Diskompensation. Sektion: Hypertrophia et dilatatio ventric. sin. Myocarditis. Atheromatosis Aortae beträchtlichen Grades mit Uebergang des Prozesses auf die Halbmondklappen. In den peripheren Gefässen (artt. renales u. a.) deutliche sklerotische Veränderungen: Ren scleroticum. In den übrigen Organen Stauungserscheinungen. — Nebennieren hyperämisch und etwas vergrössert. Längsdurchmesser $5^1/_4$ cm, Querdurchmesser $4^1/_2$ cm. Mikroskop. Befund: Kapsel mässig verdickt ohne Muskelbündel. Beträchtliche Hyperämie der Rinde — sowie der Marksubstanz, stellenweise punktförmige Blutungen. In der Z. fasciculata hie und da Hyperplasie des Bindegewebes samt Atrophie der Parenchymzellen. Diffuse Hypertrophie der spongiösen Schicht mässigen Grades. Die Wände der grossen Gefässe verdickt, Muskelbündel zwischen den Gefässen. Kleine Herde kleinzelliger Infiltration im Marke, desgleichen in den oberflächlichsten Schichten der Rinde.

5. Mann, 77 Jahre. Sektion: Pericarditis fibrinosa. Arteriosclerosis aortae (mässigen Grades). In den peripheren Arterien (artt. renales, hepatica usw.) ziem-



lich bedeutende atheromatöse Veränderungen. Induratio cyanotica renum. Nebennieren: Mikroskop. Untersuchung: Kapsel verdickt, ohne Muskelbündel. Gefässe verengt mit stark verdickten Wänden (bes. die Muskelschicht). Mässige Hyperplasie des Bindegewebes in der Rinde. Im Marke sehr zahlreiche und ausgedehnte Herde kleinzelliger Infiltration, vorwiegend in der Nähe der Gefässe, aber auch zwischen denselben. Es sind in den Herden nur wenig Plasmazellen, hauptsächlich aber Lymphozyten enthalten.

6. Mann, 63 Jhre. Sektion: Obesitas. Pericarditis haemorrhagica. Atheromatosis aortae hohen Grades (manche von den Plaques noch ziemlich frisch). Dilatatio arcus aortae. An den Art. renales, hepatica u. a. deutliche sklerotische Veränderungen. Induratio renum. Sarcoma omenti. Die mikroskopische Untersuchung der Nebennieren ergibt dieselben Veränderungen wie im vorherigen Falle. Es treten also auch hier ganz in den Vordergrund die progressiv entzündlichen Veränderungen in Form von ausgedehnten Herden kleinzelliger Infiltration. Was ihre Lokalisation anbetrifft, so sind dieselben auch hier auf die Marksubstanz beschränkt.

7. Weib, 79 Jahre. Sektion: Pneumonia catarrhalis. Allgemeine Arteriosklerose sowohl in der Aorta als auch in den peripheren Gefässen (art. carotis, renalis u. a.) sehr hohen Grades. Endocarditis sclerotica. — Insuffic. valv. mitralis et semilun. aortae (sclerotica). Atrophia renum sclerotica. — Nebennieren deutlich atrophirt. Längsdurchmesser $2^1/_2$ cm, Querdurchmesser 2 cm.— Hinsichtlich der mikroskopischen Veränderungen stellt dieser Fall eine vollkommene Analogie mit den im Falle III beschriebenen Veränderungen dar. Es tritt also auch hier eine beträchtliche Vermehrung des Bindegewebes mit bedeutender Atrophie der Parenchymzellen, Vermehrung der Zahl der Pigmentzellen, neben einer gewissen Hypertrophie der spongiösen Schicht auf. Auch die übrigen Veränderungen (an der Kapsel, Gefässen) entsprechen vollkommen denjenigen in dem obengenannten Falle beobachteten, nur mit der Ausnahme, dass hier kleinzellige Herde nicht konstatiert werden.

8. Mann, 95 Jahre. Sektion: Emphys. et oedema pulm. Sklerose der Aorta ziemlich hohen Grades. Die peripheren Gefässe sind frei. — Atrophia senilis renum. Carcinoma ventriculi. — In den Nebennieren werden ausser einer mässigen Atrophie der Parenchymzellen in der Rinde (Z. fasciculata) neben Vermehrung des Bindegewebes keine Veränderungen festgestellt.

9. Mann. 57 Jahre. Sektion: Phtis. pulm. nodosa. — Arteriosclerosis aortae beträchtlichen Grades. — Nephritis parenchymatosa. — Die mikroskopische Untersuchung der Nebennieren weist amyloide Degeneration des Bindegewebes in der Rinde sowie auch der Gefässwände im Marke auf. Sowohl jene als auch diese sind beträchtlich verdickt, glasartig mit verwischtem Bau. Die Natur der Degeneration wird sowohl mittelst der Virchowschen Jodgrünreaktion als auch mittelst anderer Reaktionen (Anilinfarbstoffe) festgestellt. Im Bereiche der Degeneration sind die Parenchymzellen deutlich atrophiert.

10. Mann, 46 Jahre. Sektion: Pneum. croup. dextra diffusa. Endocardit. valv. aortae fibrosa. An der Aorta sklerotische Veränderungen mässigen Grades, die peripheren Gefässe sind frei. Nephritis parench. chron. — Die Nebenieren sind mässig vergrössert: Längsdurchm. 5 cm, Querdurchm. $4^1/_2$ cm. Mikroskopisch tritt eine beträchtliche Hyperämie besonders in den tieferen Schichten der Rinde sowie auch in der Marksubstanz hervor.

11. Weib, 96 Jahre. Sektion: Phthisis pulm. — Arteriosclerosis aortae ziemlich erheblichen Grades. Die peripheren Gefässe sind frei. In den Nebennieren merkbare Atrophie der Rinde. Mikroskopisch: mässige Verdickung der Kapsel, samt geringen und selten auftretenden Inseln von Muskelgewebe. — In der Rinde, besonders in den tieferen Schichten der Z. fasciculata mässige Atrophie der Parenchymzellen

No.	Geschlecht	Alter	Sektion	Sklerose der Gefässe		Neben-	
				Grad	Lokalisation	Makroskop. Veränderung.	Mikro-
							Kapsel
1	M.	56	Emphys. pulm. Bronchitis. Hypertr. et dilat. cordis. Insuff. valv. bicuspid (relat.), dilat.arc.aortae. Atrophia renum sclerotica.	Bedeutend in den periph. Gefässen.	Allgemein.		Beträchtlich verdickt mit zahlreichen und ausgedehnt.Bündeln glatter Muskulatur.
2	M.	69	Hypertr. ventr. sin. Ren scleroticum. In den übrigen Organen Stauung.	Bedeutend in den periph. Gefässen.	Allgemein.		Mässig verdickt m. Bündeln glatt. Muskulatur.
3	W.	90	Phthisis pulm. ulcer. Endocardit. verrucosa. Atrophia senilis.	Beträchtlich in d. periph. Gefässen.	Allgemein.	Atrophie.	Beträchtlich verdickt mit zahlreichen Bündeln von Muskelfasern.
4	W.	77	Hypertr. et dilat. ventr. sin. Myocarditis. Ren scleroticum. In den übrigen Organen Stauungserscheinungen.	Bedeutend.	Allgemein.	Vergröss. u. hyperämiert.	Mässig verdickt ohne Muskelbündel.
5	M.	77	Pericarditis fibrinosa. Induratio cyanot. renum.	Ziemlich bedeutend in den periph. Gefässen.	Allgemein.		Verdickt, ohne Muskelbündel.
6	M.	65	Obesitas. Pericarditis haemor. Dilat. arcus aortae. Induratio renum. Sarcoma omenti.	Hoher.	Allgemein.		Wie
7	W.	79	Pneum. catarrh. Endoardit. sclerot. Insuff. valv. mitral. et semil.aortae(sclerot.). Atrophia renum sclerotica.	Sehr hoh.	Allgemein.	Atrophie.	Entsprechen
8	M.	95	Emphys. et oedema pulm. Atrophia senilis renum. Carcinoma ventriculi.	Ziemlich hoher.	An der Aorta.		Ohne Veränderungen.
9	M.	57	Phthis. pulm. nodosa. Nephrit. parenchym.	Bedeutend.	Aorta.		Ohne Veränderungen.
10	M.	46	Pneum. fibrin. dext. diff. Endocardit. valv. aortae fibrosa. Nephritis parench. chr.	Mässig.	Aorta.		Ohne Veränderungen.

nieren			Anmerkungen
skopische Veränderungen			
Rinde	Mark	Die grösser. Gefässe	
Mässige Hyperämie. Mässige Hyperplasie des Bindegewebes.	Zieml. ausgedehnte Herde kleinzelliger Infiltration in der Nähe der Gefässe.	Lumen verengt. Wände (Muskelschicht) bedeutend verdickt, vereinzelte Muskelbündel zwisch. den Gefässen.	
Ziemlich beträchtl. Hyperämie.	Hyperämie.	Lumen verengt. Hyperplasie d. Muskelschicht, Muskelbündel zwischen den Gefässen.	
Sehr erhebliche Vermehrung des Bindegewebes mit ausgedehnter Atrophie der Parenchymzellen, Hypertr. der spongiösen Schicht, viel in den Zellen eingeschlossenes und freies Pigment.	Hyperplasie des Bindegeweb. Kleine Herde kleinzelliger Infiltration in der Nähe der Gefässe.	Lumen verengt, erhebliche Verdickung der Muskelschicht samt Muskelbündeln zwischen d. Gefässen.	Cirrhosis gl. suprarenalis.
Beträchtliche Hyperämie, stellenweise punktförmige Blutungen. In der Z. fascicul. leichte Hyperplasie d. Bindegewebes mit Atrophie der Parenchymzellen. Mässige diffuse Hyperplasie der spongiösen Schicht. Kleine Herde kleinzelliger Infiltration in d. oberflächlichen Schichten.	Beträchtliche Hyperämie.		
Mässige Hyperplasie des Bindegewebes.	Zahlreiche und ausgedehnte Herde kleinzell. Infiltrat.	Verengt, die Wände (Muskelschicht) verdickt.	
im vorigen Falle.			
vollkommen den im Falle 3 konstatierten mit Ausnahme der Herde kleinzelliger Infiltration, die hier fehlen.			
Mässige Atrophie der Parenchymzellen (z. fasciculata) mit Hyperplasie des Bindegewebes.	Ohne Veränderungen.	Ohne Veränderungen.	
Verdickung d. Bindegewebes und amyloide Degeneration desselben. Atrophie des Parenchyms im Bereiche der Degeneration.	Amyloide Degeneration der Gefässwände.		
Hyperämie der tieferen Schichten.	Hyperämie.		

No.	Geschlecht	Alter	Sektion	Sklerose der Gefässe		Neben-	
				Grad	Lokalisation	Makroskop. Veränderung.	Mikro- Kapsel
11	W.	96	Phthisis pulm.	Z. bedeut.	Aorta.	Atrophie d. Rinde.	Mässig verdickt mit seltenen und kleinen Muskelbündeln.
12	W.	70	Bronchitis capillaris. Nephrit. chr. mixta.	Deutlich.	Periph. Gefässe (renal., hepat. u. a.).		Beträchtlich verdickt mit zahlreichen Muskelbündeln.
13	M.	78	Pericardit. chron. Pneumonia lobaris.	Hoher.	Die periph. Gef. (bes. artt. ren.).		Verdickt mit kleinen Bündeln v. Muskelfasern.
14	M.	82	Pericardit. fibrosa et myocardit. Hypertr. et dilat. cordis, Ren scleroticum.		Die periph. Gef. (artt. ren. u. a.).	Verkleinert.	Verdickt.
15	M.	65	Emphys. pulm. Hypertr. et dilat. ventric. dext. et sin. Induratio cyanotica hepatis, lienis et renum.	Deutlich.	D. Bauch- und Herzgefässe.	Mässig hyperämiert.	
16	M.	71	Emphys. pulm. Nephritis interstitialis.		Bauchgefässe.	Mässig atrophiert.	Geringe Verdickung, Muskelbündel.

samt Vermehrung des Bindegewebes. Ziemlich bedeutende Zahl durch die ganze Rinde hin zerstreuter Pigmentzellen. Die Wände der grösseren Gefässe (die Muskelschicht) im Marke sind mässig verdickt.

12. Weib, 70 Jahre. Sektion: Bronch. capillaris. Nephrit. chr. mixta. In den peripheren Gefässen (art. renales, hepatica u. a.) deutliche sklerotische Veränderungen, an der Aorta keine Arteriosklerose. Nebennieren. Mikroskopisch: beträchtliche Verdickung der Kapsel, es sind in derselben ziemlich zahlreiche Muskelbündel zu finden. In der Rinde geringe diffuse Hypertrophie der spongiösen Schicht, dagegen in den tieferen Schichten deutliche Atrophie der Epithelzellen nebst Hyperplasie des Bindegewebes. Mässige Hyperämie der Binde-, sowie der Marksubstanz. Die grösseren Gefässe sind verengt, ihre Muskelmembran beträchtlich verdickt.

13. Mann, 78 Jahre. Sektion: Pericardit. chron., Pneum. lobaris. — An der Aorta keine Veränderungen. An den peripheren Gefässen (besonders an den art. renales) bedeutende Atheromatose. Die mikroskop. Untersuchung der Nebennieren ergibt: Verdickung der Kapsel mit stellenweise in derselben auftretenden kleinen Muskelbündeln. Beträchtliche Verdickung des Bindegewebes in der Rinde. Sowohl dieses als auch die Gefässwände sind amyloid degenerirt (s. oben Fall 9). Die Zahl der Parenchymzellen im Bereiche der Degeneration deutlich vermindert. Die Muskelschicht um die nicht degenerierten Gefässe ist beträchtlich verdickt.

nieren			An-merkungen
skopische Veränderungen			
Rinde	Mark	Die grösser. Gefässe	
Mässige Atrophie der Parenchymzellen samt Hyperplasie des Bindegewebes. Zahlreiche Pigmentzellen in der ganzen Rinde zerstreut.		Die Wände mässig verdickt.	
Mässige Hyperämie. Atrophie der Epithelzellen samt Hyperplasie d. Bindegewebes in den tieferen Schichten. Geringe diffuse Hyperplasie der spongiösen Schicht.	Hyperämie.	Verengt. Muskelschicht verdickt.	
Beträchtliche Verdickung des Bindegewebes und amyloide Degeneration desselben. Atrophie des Parenchyms im Bereiche der Degeneration.	Amyloide Degeneration der Gefässwände.		
Hyperämie. Mässige Atrophie der Parenchymzellen samt Hyperplasie d Bindegewebes, Vermehrung der Zahl der Pigmentzellen. In den oberflächlichen Schichten einige Herde kleinzelliger Infiltration.	Zahlreiche Muskelbündel zwischen d. Gefässen. Kleine Herde kleinzelliger Infiltration.	Gefässwände verdickt.	
Beträchtliche Hyperämie und Hyperplasie d. Bindegewebes.	Hyperämie.		
Kapillaren erweitert und mit Blut gefüllt.		Wände verdickt.	

14. Mann, 82 Jahre. Myocarditis et Pericarditis fibrosa. Hypertrophia et dilat. cordis. Ren scleroticum. Die Aorta weist keine deutlichen Veränderungen auf. Die peripheren Gefässe sklerotisiert (artt. renales u. a.). Die Nebennieren sind mässig verkleinert: Längsdurchm. $2^1/_2$ cm, Querdurchm. $1^3/_4$ cm. Mikroskopisch: Kapsel verdickt, Hyperämie der Rinde, mässige Atrophie der Parenchymzellen nebst Hyperplasie des Bindegewebes und Vermehrung der Zahl der Pigmentzellen. Im Marke ziemlich zahlreiche selbständig zwischen den Gefässen liegende Muskelbündel, die Gefässwände bedeutend verdickt. Stellenweise in der Nähe der Gefässe Herde kleinzelliger Infiltration. Ein solcher Herd wurde auch in der oberflächlichen Schicht der Rinde gefunden.

15. Mann, 65 Jahre. Sektion: Emphys. pulm. — Hypertr. et dilat. ventric. dext. et sinistri. Induratio cyanotica hepatis, lienis et renum. An den Bauch- und Herzgefässen deutliche sklerotische Veränderungen. Aorta normal. — Nebennieren mässig hyperämish. Mikroskop. Befund: Kapsel von normaler Dicke, Muskelbündel treten in derselben nicht auf. In der Rinde beträchtliche Hyperämie und Vermehrung des Bindegewebes. Die Marksubstanz ist hyperämisch.

16. Mann, 71 Jahre. Sektion: Emphys. pulm. Nephritis interstitialis. Die peripheren (Bauch-) Gefässe sklerotisch. An den Nebennieren mässige Atrophie. Mikroskop. Befund: Muskelbündel mässiger Grösse in der Kapsel, die letztere nicht





erheblich verdickt. Die Kapillaren in der Rindensubstanz erweitert und mit Blut gefüllt. Die Wände der Markgefässe (Muskelschicht) verdickt.

In den vier von uns untersuchten Tuberkulosefällen, deren zwei ganz junge (16 u. 21 Jahre) und zwei etwas ältere (39 u. 42 Jahre) Personen betreffen, wurde in den Nebennieren eine ziemlich beträchtliche Hyperplasie des die Zellensäulen trennenden Bindegewebes gefunden. — In zwei Fällen von Lungenemphysem mit allgemeinen Stauungserscheinungen trat eine beträchtliche Hyperämie der Kapillaren und der kleinen Gefässe samt grösseren und kleineren Extravasaten nebst mässiger Hyperplasie des Bindegewebes (in der Rinde) vor. — Schliesslich stellten 2 von uns untersuchten Fälle von Nebennierenadenom (struma gl. suprarenalis) eine diffuse Hyperplasie der Rinde von normalem Bau des Nebennierengewebes dar.

Zur leichteren Orientierung werden alle von uns konstatierten Veränderungen in Form einer Tabelle dargestellt. Ueberhaupt lassen sich die bei Arteriosklerose in den Nebennieren festgestellten Erscheinungen auf die folgenden zurückführen:

a) Mehr oder weniger bedeutende Verdickung der Kapsel samt Auftreten zahlreicher und auf grosser Strecke verlaufender Bündel glatter Muskulatur. Es werden schon in der Kapsel normaler Nebennieren mitunter kleine Inseln von Muskelgewebe gefunden, welche augenscheinlich sich ganz selbständig entwickelt haben und in keinem Zusammenhang mit den Gefässwänden stehen (Fusari). Doch erreichen dieselben niemals solche Entwicklung und solche Ausdehnung wie die von uns bei Arteriosklerose beobachteten. Es hat dies Auftreten von kontraktilen Elementen in vermehrter Zahl ganz wahrscheinlich die Bedeutung einer kompensatorischen Erscheinung, indem dieselben die Entleerung des Inhalts der Nebennierengefässe erleichtern. Wenigstens spricht dafür die Tatsache, dass wir jene Erscheinung konstant in Verbindung mit Gefässveränderungen (Lumenverengung, Verdickung der Wände und folglich Elastizitätsabnahme) konstatieren konnten, wogegen sie verhältnismässig selten in Fällen zentraler Arteriosklerose (ausschliesslich an der Aorta lokalisierter) auftrat.

b) Die periphere Arteriosklerose wurde auch stets von Veränderungen in den Nebennierengefässen und zwar in denjenigen grösseren Kalibers (die grossen Gefässstämme des Marks) begleitet. Es bestanden dieselben in Lumenverengung, Verdickung der Intima und ungleichmässiger Hyperplasie der Muskelschicht samt dem Auftreten vereinzelter Muskelbündel zwischen den Gefässen. Diesen letzteren Erscheinungen muss augenscheinlich dieselbe Bedeutung als dem Auftreten von Bündeln glatter Muskulatur in der Nebennierenkapsel (s. oben) zugeschrieben werden.

c) Zu den ziemlich häufigen Veränderungen, besonders bei Sklerose der peripheren Gefässe gehört ebenfalls die Hyperplasie des Bindegewebes



samt Atrophie höheren oder geringeren Grades der Parenchymzellen. Es tritt diese Erscheinung besonders häufig in der Rinde auf. In manchen der von uns untersuchten Fälle — es bezogen sich dieselben auf ganz alte Personen — erreichte diese Atrophie sehr hohe Grade, was das vollkommene Bild einer Nebennierenzirrhose lieferte. Auch wurde stets die genannte Erscheinung von Vermehrung der Zahl der Pigmentzellen samt atypischer Verteilung der letzteren begleitet.

d) Zu den in dieselbe Kategorie gehörenden Veränderungen darf auch die nicht selten von uns beobachtete Hyperämie der Nebennieren (Erweiterung der Kapillaren und Füllung derselben mit Blut) sowie das Auftreten kleinzelliger Infiltrationsherde gerechnet werden. Es treten dieselben am häufigsten in der Nähe der grösseren Gefässe (im Marke), zuweilen aber auch in der Rinde — sie sind dann mehr zirkumskript — und zwar in den oberflächlichsten Schichten derselben auf. Die Färbung nach Pappenheim weist in denselben eine geringe Zahl von Plasmazellen neben einer erheblichen Zahl von Lymphozyten auf.

e) In manchen der von uns untersuchten Fälle wurde auch eine partielle Hypertrophie der Nebennierensubstanz konstatiert. Es betraf diese diffuse Hyperplasie hauptsächlich die spongiöse Schicht der Rinde.

f) Erwähnen wir noch zwei Fälle — ein Fall von zentraler und ein von peripherer Arteriosklerose —, wo amyloide Degeneration des interparenchymatösen Bindegewebes in der Rinde und der Gefässwände im Mark (es stand diese Erscheinung augenscheinlich in keinem Zusammenhang mit den sklerotischen Veränderungen in den Gefässen) von uns konstatiert worden ist, so werden damit alle von uns bei Arteriosklerose in den Nebennieren festgestellten Veränderungen erschöpft.

Es lassen sich diese Veränderungen, welche teils atrophischer, teils progressiv-entzündlicher Natur sind, leicht als Folge von den sklerotischen Gefässveränderungen abhängige Erscheinungen erklären. Es unterscheiden sich dieselben im grossen ganzen keineswegs von den in den anderen Organen, z. B. in den Nieren, bei Arteriosklerose zu beobachtenden Veränderungen. Dagegen gelang es uns in keinem der Fälle irgend welche, weder den allgemeinen Bau der Nebennieren, noch den feineren Bau der Zellen betreffende Veränderungen zu konstatieren, welche für einen intimeren kausalen Zusammenhang zwischen dem Zustand der Nebennieren und der Gefässsklerose im Sinne Josué's sprächen.

Es könnten bis zu einem gewissen Grade auf einen solchen Zusammenhang zwei von uns beobachtete Erscheinungen hinweisen, und zwar: 1. die Vermehrung der Zahl der Pigmentzellen und des Pigmentes überhaupt, welche Vermehrung, wie dies schon oben von uns erörtert worden ist, als Ausdruck einer gesteigerten Tätigkeit der Nebennieren dienen kann und 2. die in einigen Fällen von uns konstatierte partielle Hypertrophie der Nebennieren. Doch kann diesen Erscheinungen, abgesehen davon, dass sie nur in ganz vereinzelten Fällen auftraten, unserer



Ansicht nach, keine entscheidende Bedeutung zugeschrieben werden, namentlich aus folgenden Gründen. Die übermässige Pigmentproduktion stellt eine alle atrophischen Prozesse überhaupt stets begleitende Erscheinung dar, sie ist besonders charakteristisch für die sogen. senile Atrophie. Ebenfalls gehört die (vikariierende) Hypertrophie eines Organabschnitts bei gleichzeitiger Atrophie anderer zu den ganz allgemeinen Erscheinungen.

III. Die Veränderungen in den Nebennieren der Kaninchen nach Adrenalininjektionen.

Um die sich in der Nebennierenzelle bei Arteriosklerose, bezw. in verwandten Zuständen abspielenden histophysiologischen Phänomene näher erforschen zu können, zu welchem Zwecke die in verhältnismässig frischem Zustande zur Untersuchung gelangenden Nebennieren der Tiere mehr geeignet sind als die von menschlichen Leichen stammenden und postmortalen Veränderungen anheimgefallenen Organe, unternahm ich eine Reihe von Versuchen an Tieren und zwar an Kaninchen. Es wurde zu diesem Zwecke denselben in die Ohrvene Adrenalin[1]) in verschiedenen Dosen (von 2 Tropfen bis 0,8 ccm) und während verschiedener Zeitdauer (3 Wochen bis $3^1/_2$ Monate) eingespritzt und nachträglich die Gefässe und Nebennieren (sowie auch andere Organe) untersucht. Solcher Versuche wurden im Ganzen 7 ausgeführt.

Was den Verlauf der Versuche anbelangt, so vertrugen unsere Tiere das Adrenalin leidlich gut. Die Injektionen wurden je alle 2, 3, 4 Tage, mit ganz kleinen Dosen (2 bis 3 Tropfen) beginnend und allmählich bis zu 0,8 ccm steigend vorgenommen. Im ganzen erhielten: Kaninchen I 5,5 g Adrenalin im Verlaufe von 85 Tagen, Kaninchen II 7,0 g Adrenalin im Verlaufe von 102 Tagen, Kaninchen III 6,0 g Adrenalin während 101 Tage, Kaninchen IV 1,0 g im Verlaufe von 18 Tagen, Kaninchen V 2,8 g in 60 Tagen, Kaninchen VI 3,7 g in 50 Tagen und Kaninchen VII 1,0 g während 28 Tage. Es trat blos in 3 Fälllen (I, II und VI) ein ziemlich beträchtlicher Gewichtsverlust ein, der $^1/_3$ bis $^1/_4$ des ursprünglichen Gewichts ausmachte, dagegen war derselbe in den anderen Fällen ganz unbedeutend und in einem (Fall III) wurde sogar eine erhebliche Gewichtszunahme (mehr als $^1/_3$ des anfänglichen Gewichts) konstatiert. Von sonstigen krankhaften Erscheinungen trat nur bei Kaninchen I nach der fünften Injektion (0,2 g) eine Lähmung der hinteren Extremitäten auf, welche Lähmung schon nach Verlauf von 2 Tagen geschwunden war.

Bei Kaninchen IV, V und VI erfolgte der Tod unmittelbar (einige Minuten) nach der letzten Injektion. Die den Tod begleitenden Erscheinungen waren immer dieselben: allgemeine Unruhe, Konvulsionen

1) Es wurde das Adrenalin Takamine (Lösung 1:1000) von der Firma Parke, Davis & Co. benutzt. Diese Lösung wurde in seinem nicht verdünnten Zustande eingespritzt.



und das Auftreten blutigen Schaumes vor dem Munde. Dagegen war die Menge des jedem von ihnen vor dem Tode eingespritzten Adrenalins verschieden und zwar: erhielt Kaninchen IV 0,1 g, Kaninchen V 0,3 g und Kaninchen VI 0,8 g, woraus zu folgern ist, dass die Widerstandsfähigkeit des Kaninchen gegen Adrenalin ganz erheblichen individuellen Schwankungen unterliegt.

Was die übrigen Tiere anbetrifft, so erlagen Kaninchen I und VII von selbst an dem der letzten Injektion folgenden Tage, Kaninchen II und III wurden getötet. Mit Ausnahme der Kaninchen I und II, bei welchen eine ausserordentliche Blässe und Atrophie aller Organe (inklusive Herz) festgestellt wurde, konnte man in allen übrigen Fällen eine allgemeine Hypertrophie samt Dilatation des Herzens, Füllung mit Blutgerinnseln sowohl des linken Vorhofs als auch des linken Ventrikels und eine bedeutende Hyperämie aller Organe: Lungen, Leber, Nieren, Milz konstatieren. — Die Veränderungen an der Aorta (in den anderen Gefässen wurden keine gefunden) waren im Allgemeinen genommen ganz bedeutend, jedoch nicht proportional, weder zu der in jedem Falle eingespritzten Menge Adrenalins noch zu der Dauer der Versuche.

So wurden in den Fällen I und II nach Einführung ganz bedeutender Mengen Adrenalins (Kaninchen II erhielt überhaupt die höchste Dose) während einer langen Zeitperiode in der Aorta keine Veränderungen festgestellt, wogegen im Falle IV die Einführung einer verhältnismässig geringen Menge (1,0) ganz ausgedehnte Veränderungen nach sich zog, vom obersten Teil der Aorta an — es befand sich ein Herd unmittelbar oberhalb der halbmondigen Klappe — bis zum untersten Abschnitt derselben. In den übrigen Fällen wurden am wenigsten ausgesprochene Veränderungen in der Aorta des Kaninchens VII konstatiert, und zwar: 2 ganz kleine Herde am Uebergange der Brust — in die Bauchaorta und 2 am untersten Abschnitte der Aorta abdominal. Dagegen wurden viel ausgedehntere Veränderungen bei Kaninchen V und VI und die intensivsten bei Kaninchen III gefunden.

Was die Natur der Veränderungen anbetrifft, so stellten sie sich stets in derselben Form dar und zwar ganz kleiner (2—4 mm im Durchmesser) Einsenkungen an der inneren Aortaoberfläche, bald von eliptischer bald viereckiger Form mit glattem Boden und stark abgehobenen Rändern. Sowohl diese als auch jene sind weiss leuchtend und fühlen sich hart an (verkalkt). Mitunter ist zu sehen wie solche grössere Herde aus dem Zusammenfliessen kleinerer entstehen. Es sind zuweilen auch neben den Einsenkungen ganz kleine Erhebungen (von Stecknadelkopfgrösse), dieselben sind ebenfalls weiss, leuchtend und beim Anfühlen hart. Solche Herde kommen in verschiedener Zahl vor, an den von uns untersuchten Aorten konnten wir ihrer 10—42 zählen. Gewöhnlich liegen sie gruppenweise (4—8).

Die mikroskopische Untersuchung zeigt, dass der hauptsächlichste Sitz der Veränderungen die Tun. media des Gefässes ist. Dieselben,



welche dort bald in den oberflächlicheren bald in den tieferen Schichten dieser Membran auftreten, stellen sich in Form mehr oder weniger ausgedehnter Herde von nekrotischem Gewebe dar. Es sind in den letzteren alle die Uebergänge von stärkerer Färbung der Kerne, Anhäufung letzterer in grösserer Menge und Annehmen verschiedener unregelmässiger Gestalten, nebst gleichzeitiger Verwischung des normalen Baues der Muskelfasern, bis endlich an der Stelle dieser eine kleinkörnige Masse ohne Kerne, welche nur schwer Farbstoffe aufnimmt, auftritt. In den nekrotischen Herden sind zahlreich Kalksalze abgelagert. Die Dicke der Muskelschicht ist im Bereiche dieser Herde viel geringer als diejenige an gesunden Stellen.

An den mit Orcein (nach Unna-Tenzer) gefärbten Präparaten ist zu sehen, dass auch die elastischen Fasern im Bereiche der nekrotischen Herde ganz beträchtliche Veränderungen erlitten haben. Und zwar verlieren dieselben ihre wellenartige Anordnung und nehmen in dem Masse als sie sich dem nekrotischen Herde nähern immer einen mehr gestreckten Verlauf an. Schliesslich stellen sich die im Herde selbst auftretenden Fasern aufgefasert, zerstückelt dar. Mitunter tritt auch auf grösseren oder kleineren Strecken eine vollkommene Unterbrechung der Gewebskontinuität auf[1]).

Im Vergleich mit den soeben beschriebenen Veränderungen, die gewissermassen als typisch angesehen werden müssen, da sie immer ungefähr in derselben Form auftreten, sind die mitunter in der Intima zu konstatierenden Veränderungen ganz gering. Es treten dieselben stets an den den nekrotischen Herden in der Media entsprechenden Stellen auf und bestehen in mässiger Verdickung des subendothelialen Gewebes, wobei mitunter in demselben Gewebe ganz kleine Herde kleinzelliger Infitration zu bemerken sind. In der Tun. adventitia sowie an den kleinen Gefässen (Vasa vasorum) wurden Veränderungen niemals festgestellt.

Was nun die Nebennieren betrifft, so wurde nur in einem Falle (VI) eine beträchtliche Hyperämie sowohl der Rinde als auch des Marks samt punktförmigen Hämorrhagieen ohne Schädigung jedoch des Parenchyms festgestellt. Sonst wurde, weder was die Struktur der einzelnen Zellen noch was die Anordnung derselben anbelangt, Nichts konstatiert, was auf eine gesteigerte Tätigkeit der Nebennieren hindeuten könnte[2]).

Es ergibt sich aus den eben angeführten Untersuchungen, dass die Vermutung Josué's betreffend den Mechanismus der Entstehung der Arteriosklerose bei Menschen, wenigstens auf Grund morphologischer Untersuchung der Nebennieren in betreffenden Zuständen keine Bestätigung findet.

1) Die nähere Besprechung dieser sowie die Beschreibung der in den anderen Organen gefundenen Veränderungen werden an einer anderen Stelle erfolgen.

2) Josué stellte in den 3 von ihm untersuchten Fällen eine Vermehrung der Zahl der Spongiozyten fest, was nach ihm als Ausdruck einer Hyperfunktion der Nebennieren anzusehen ist.



XVI.

Aus dem Laboratorium der Freiburger Universitätsklinik.
(Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Bäumler.)

Ueber die klinische Bedeutung des Urobilinogens, seine chemischen Eigenschaften und seine Farbenreaktionen („Ehrlichsche Aldehyd-" und „eigelbe Diazoreaktion").

Von

Karl Thomas.

Urobilin entsteht unter normalen Verhältnissen nur im Darm durch die reduzierende Kraft der Bakterien des Kotes. Als seine Muttersubstanz ist das Bilirubin anzusehen. (Fr. Müller). Aus bilirubinhaltigen Flüssigkeiten entsteht es im Brutschrank durch Proteus, Coli auch bei Zutritt des Luftsauerstoffs (Fischler). Durch chemische Reduktionsmittel (Natriumamalgam, Zink und Salzsäure, Zinn und Eisessig) kann es wie aus Bilirubin, so auch aus Hämatin und Hämatoporphyrin erhalten werden (Maly, Hoppe-Seyler, Nencki und Sieber). Dass bei allen diesen Untersuchungen das nachgewiesene Urobilin wohl stets erst sekundär aus seinem Chromogen wieder entstanden ist, dürfen wir mit der grössten Sicherheit annehmen. Ausdrücklich betont hat aber diese Erscheinung kein Autor, weil dem Chromogen zu jenen Zeiten nicht die Bedeutung eingeräumt wurde, die ihm gemäss unseren erweiterten Kenntnissen heute zuerkannt werden muss.

In der Tat erhält man durch Reduktion von Blutfarbstoff und seinen Derivaten primär eine farblose Lösung, die sich erst allmählich unter Auftreten des Urobilinstreifens bräunt. Die farblose Lösung gibt die Urobilinogenreaktionen (siehe unten). Auch aus Urobilin kann durch obige Reduktionsmittel die farblose Lösung erhalten werden. Bilirubin und Urobilin, das auch durch die Galle in den Darm gelangt (Kimura), sind also als Vorstufen des Urobilinogens des Kotes anzusehen. Urobilinogen ist im oberen Jejunum schon reichlich enthalten, Urobilin dagegen gar nicht oder doch nur in verschwindender Menge. Das Urobilinogen verschwindet dann aus dem Darminhalt um so mehr, je weiter dieser im Dünndarm vordringt; erst im Dickdarm ist der Urobilinogengehalt reichlicher, weil die Resorption hier geringer ist. Urobilin dagegen enthält der Dünndarm in erheblicherem Grade erst vom unteren



Drittel ab, im Dickdarm bleiben sich die Urobilinmengen in den verschiedenen Abschnitten ungefähr gleich. Das Urobilin ist wohl auch hier grösstenteils erst sekundär aus seinem Chromogen entstanden. Urobilinogen ist unter den direkten Gallenfarbstoffderivaten dasjenige, dem die leichteste Beweglichkeit zukommt (Archard und Morfaux). Dementsprechend wird es im Dünndarm am raschesten resorbiert und erscheint im Darminhalt in erheblicher Menge erst wieder bei erschwerter Resorption, d. h. im Dickdarm. Durch die Pfortader der Leber zugeführt, wird es von der normalen in der Weise verarbeitet, dass es, und in gleicher Weise die geringen Mengen des fertigen Urobilins zum grössten Teil in die Galle wieder ausgeschieden wird. Nur ein kleiner Teil gelangt in den grossen Kreislauf, in die Nieren und durch sie in den Harn. In ihm lässt sich also, wenn er ganz frisch und unter allen Kautelen aufgefangen ist, nur das Chromogen nachweisen (Saillet). Eine vermehrte Ausscheidung im Harn wird dann eintreten, wenn die Leber die ihr vom Darm zugeführten Mengen ruhig passieren lässt und nicht in die Galle ausscheidet. Die ausgedehnten klinischen Untersuchungen Hildebrandts haben ergeben, dass bei allen Krankheiten, bei denen aus anderen Ursachen eine gesteigerte und vielleicht allzu gesteigerte Farbstoffbildung der Galle resultiert, eine leichte Leberschädigung als wahrscheinlich angenommen oder durch die genaue Untersuchung bewiesen wurde. Nur bei diesen Zuständen tritt Urobilinurie auf. Die in ihrer Ernährung gestörte und geschwächte Leber lässt das für die Niere völlig unschädliche Urobilinogen völlig unverändert passieren. Die klinische Bedeutung des Urobilinnachweises im Harn wird daher die sein, dass eine bestehende Urobilinurie auf Veränderungen im Stoffwechsel der Leber hinweist. Dieser Annahme steht eine neue unter künstlichen Versuchsbedingungen erhaltene Beobachtung Fischlers durchaus nicht entgegen. Dieser Autor erhielt eine kurzdauernde Urobilinurie bei Hunden mit totaler Choledochusfistel, die er mit Phosphor oder Amylalkohol vergiftete. Aus seiner Versuchsanordnung geht mit Sicherheit hervor, dass dieses Urobilin in der Leber entstanden ist. Die Leberzelle ist zwischen Pfortader und Gallengang eingeschaltet, sie muss also das ihr auf der einen Seite zugeführte Urobilinogen durch sich passieren lassen, um es auf der anderen Seite als Bestandteil der Galle wieder abgeben zu können. Sie wird also Urobilin oder nahe Derivate desselben in sich beherbergen müssen, die in Lösung gehen, wenn die Zelle durch obige spezifische Lebergifte zerstört wird. Bei der Autolyse der Leber finden ja starke Reduktionsprozesse statt; Magnus-Levy konnte sogar naszierenden Wasserstoff entstehen sehen, entsprechend auch Urobilin nachweisen. Ob es allerdings aus dem Bilirubin oder aus dem Blutfarbstoff direkt entstanden war, sei noch dahin gestellt. Bei der mit Phosphor vergifteten Leber finden die autolytischen Vorgänge viel lebhafter statt (Jakoby).

Soviel über die klinische Bedeutung des Urobilinogens; der Nachweis geschieht am besten durch die unten zu besprechende Ehrlichsche Aldehydreaktion.

Ueber seine chemischen Eigenschaften ist noch lange nicht genug bekannt. Es ist bis jetzt weder in reinem Zustande noch überhaupt in fester Form erhalten, sondern nur aus dem Nachdunkeln von Flüssigkeiten unter gleichzeitigem Auftreten des Urobilinstreifens als darin gelöst postuliert worden. Seine Lösung ist wasserklar oder leicht gelblich gefärbt. Dass weder das natürliche in den Ex- und Sekreten des Körpers vorkommende Chromogen, noch das auf chemischem Wege aus Hämatinderivaten hergestellte in fester Form erhalten werden konnte, liegt an seiner grossen Empfindlichkeit gegenüber dem Luftsauerstoff unter Lichtzutritt, durch den es in kurzer Zeit in Urobilin übergeführt wird.

Die Schnelligkeit der Transformation ist abhängig von der Reaktion der Lösung. Mineralsäuren verändern das Chromogen viel schneller als Essigsäure von gleicher Konzentration, Salzsäure wirkt stärker als Schwefelsäure. Die Wirkung der Alkalien steht ungefähr der der Essigsäure gleich, Kalilauge transformiert etwas langsamer als Ammoniak. Am längsten bleibt das Urobilinogen in neutraler Lösung erhalten; doch geht die Transformation in Lösungen mit sehr schwacher ($n/_{100}$) saurer oder alkalischer Reaktion nicht viel schneller vor sich.

Unter der Einwirkung des Lichtes findet die Umwandlung entschieden schneller statt, und zwar kann man annehmen proportional der Menge der chemisch wirksamen Strahlen, die in dem Licht enthalten sind. Doch braucht deshalb eine urobilinogenhaltige Lösung nicht so ängstlich das Licht zu meiden, da uns zu seinem qualitativen Nachweis heute viel empfindlichere Methoden zur Verfügung stehen.

Luftsauerstoff transformiert nur langsam, auch stundenlanges Durchblasen von Luft durch eine urobilinogenhaltige Lösung hat fast keine sichtbare Wirkung. Bringt man jedoch das Chromogen mit naszierendem Sauerstoff zusammen, so tritt sofort der vorher fehlende Urobilinstreifen auf.

Die Temperatur übt keine merklich beschleunigende Wirkung auf die Transformation aus. Urobilinogen kann trocken auf 110° erhitzt werden, ohne zerstört zu werden.

Das Urobilinogen verhält sich hinsichtlich seiner Löslichkeit ungefähr so wie Urobilin, Hämatoporphyrin und verwandte Chromogene und Farbstoffe. Es ist u. a. leichter löslich als die fertigen gefärbten Produkte. Der sauren wässrigen Lösung lässt sich Urobilin und Urobilinogen durch Choroform entziehen. Durch Essigäther wird das gleiche Resultat vielleicht in besserer Weise erreicht. Dieser essigätherischen Lösung kann das Urobilin durch Wasser entzogen werden, Urobilinogen dagegen nicht. Doch ist die Trennung nicht quantitativ. Auch in den Chlorhydrinen sind die beiden Körper leichter als in Wasser löslich. Der ätherischen Lösung können sie durch Wasser entzogen werden,



dem Alkali im Ueberschuss zugesetzt ist. Jedoch ist diese Art der Ueberführung ins Wasser dann nicht zu empfehlen, wenn die Farbstoffe danach aus dem Wasser ausgesalzen werden sollen. Dabei lösen sie sich in dem Aether, der ja in nicht unerheblicher Menge im Wasser beim Ausssehütteln zurückgeblieben ist. Aus der alkalischen wässrigen Lösung fällt beim Ansäuern mit dem Urobilin auch sein Chromogen, aber nicht vollständig, aus.

Mit grosser Leichtigkeit scheidet sich das Urobilinogen beim Aussalzen aus einer schwachsauren wässrigen Lösung in grossen Flocken ab, die an der Oberfläche schwimmen oder zähe der Wand des Gefässes anhaften. Am besten und vollständigsten fällt Urobilin und sein Chromogen aus durch Einfügen von Ammonsulfat in Substanz in die wässrige Lösung. Dass andere Farbstoffe ebenso schwer in der gesättigten Lösung dieses Salzes löslich sind, beweist das fast wasserhelle Filtrat. Weniger vollständig werden die Farbstoffe entfernt mit Glaubersalz, noch etwas weniger, aber doch noch sehr gut mit Bittersalz. Selbst hier zeigt das Filtrat mit dem p.-Dimethylamidobenzaldehyd nur eine ganz schwache Rosafärbung. Bedeutend weniger salzt Kaliumsulfat aus, das von den Chloriden der Alkalien übertroffen wird. Durch Kochsalz und Kaliumchlorid wird Urobilinogen, durch Salmiak Urobilin besser ausgesalzen.

Niedergeschlagen wird Urobilinogen, wie viele Harnfarbstoffe, durch verschiedene unlösliche Verbindungen, z. B. Bleisalze, Silberchlorid, Kalziumoxalat und -karbonat. Auch das Uratsediment enthält das Chromogen. Es zeigt sich also gerade hier die entschieden grössere Löslichkeit des Chromogens wie die des Urobilins.

Farbreaktionen des Uribilinogens. Neubauer konnte die seit einigen Jahren in die medizinische Chemie eingeführte Farbenreaktion des Harns — Rotfärbung in saurer Lösung mit p.-Dimethylamidobenzaldehyd — auf die Anwesenheit von Urobilinogen zurückführen. Ueber die Art des Zustandekommens der Reaktion herrscht Unklarheit. Doch darf man sie nach meinen Untersuchungen wohl als ein Analogon der Feistschen Reaktionen ansehen; durch Kondensation von Pyrrolen mit aromatischen Aldehyden entstehen Dipyrryl-aryl-methanderivate. Denn nur solche Pyrrolderivate sind der Kondensation mit Aldehyden zugänglich, die mindestens ein an Kohlenstoff gebundenes Kernwasserstoffatom besitzen, einerlei, ob am Ringstickstoff Wasserstoff oder Alkyl gebunden ist. Dagegen sind nicht kondensierbar alle Pyrrolderivate mit vier an Ringkohlenstoff gebundenen Substituenten, auch wenn die Imidogruppe intakt ist. Die oft schon in der Kälte beim Vermischen entstehenden Kondensationsprodukte können an und für sich gefärbte Verbindungen darstellen. So konnte ich ein rotes spektroskopisch allerdings differentes Reaktionsprodukt erhalten aus dem Aldehyd und der synthetisch dargestellten $\alpha\alpha_1$-Dimethylpyrrolessigsäure. Beim Ueberblicken sämtlicher Pyrrol-



derivate, deren Verhalten gegen den aromatischen Aldehyd bis jetzt untersucht ist, kann allerdings ein eindeutiger Schluss über den Verlauf der Reaktion mit Urobilinogen aus den Beobachtungen nicht gezogen werden. Denn Aldehyd und Pyrrol können sich im Verhältnis 1 : 1 wie 1 : 2 ihrer Moleküle vereinigen; die entstandenen Monoketole sowie die Diketole stellen gefärbte Verbindungen dar, letztere lassen sich aber auch wieder zu Farbstoffen oxydieren.

Ueber die Eigenschaften des aus Urobilinogen erhaltenen roten Farbstoffes ist nachstehendes zu erwähnen:

Durch Chlorhydrin, Amylalkohol und Chloroform kann er dem Wasser in mehr oder weniger vollkommener Weise entzogen werden. In den gesättigten Lösungen der verschiedenen Salze der Alkalien und alkalischen Erden ist er verschieden schwer löslich und lässt sich daher durch sie teilweise aussalzen. Dabei hat es keine Bedeutung, ob der Farbstoff sich in salz- oder schwefelsaurer Lösung gebildet hat. Die Farbstoffe der Triphenylmethanreihe lassen sich schlecht, als Salze dagegen z. B. das Malachitgrün als Zinksalz leicht ausfällen. Ich versuchte daher, ob auch unser Farbstoff sich bei Zugabe von Zinkchlorid bezw. -sulfat leichter gewinnen liesse, doch konnte ich keinen Unterschied feststellen. Durch Einbringen des festen Salzes in seine Lösung fällt der Farbstoff aus, Zugabe einer gesättigten Lösung des Salzes hat keine Wirkung. Niederschlagen konnte ich den Farbstoff nicht.

Die schön dunkelrote Lösung wird bei Zusatz von irgend einem Alkali sofort schmutzig gelbbraun. Nach kurzer Zeit kann beim Ansäuern die rote Farbe nicht wieder erhalten werden.

Durch Zink und Salzsäure lässt sich der Farbstoff reduzieren. In der farblosen Lösung kann durch Zugabe eines Oxydationsmittels die rote Farbe wieder erhalten werden, und zwar in gleicher Intensität, wenn der naszierende Wasserstoff nicht zu lange auf die schon entfärbte Lösung eingewirkt hat. Der reduzierte Farbstoff ist in Alkali unlöslich und in dieser Form haltbar. Ob sich auf diese Weise das Urobilinogen von dem in alkalischem Wasser leicht löslichen Urobilin, Bilirubin usw. trennen lässt, konnte ich noch nicht entscheiden.

Die Haltbarkeit des Aldehydfarbstoffes ist keine sehr grosse. Durch längere Einwirkung des Lichtes, durch zu starke Säure und sofort auch durch Alkali wird er zerstört.

Eine zweite Farbenreaktion, die mit dem Urobilinogen positiv, mit dem Urobilin dagegen ebenfalls negativ ausfällt, ist eine Diazoreaktion. Sie wurde von Ehrlich 1886 angegeben zusammen mit anderen Diazoreaktionen des Harns. Von diesen hat klinisches Interesse und Bedeutung erlangt nur die in alkalischer Lösung, während die primäre „eigelbe Diazoreaktion" in saurer Lösung fast ganz unberücksichtigt blieb. Die Reaktion besteht darin, dass manche Urine mit der frisch bereiteten sauren Lösung von Sulfodiazobenzol versetzt, eine intensive Orange-



färbung zeigen. Bei Zusatz von Ammoniak macht das Orange einem intensiven Zitronengelb Platz. Die spärlichen klinischen Beoabachtungen konnten über den der Reaktion zugrunde liegenden Körper keinen Aufschluss geben. Dagegen konnte ich mich davon überzeugen, dass überall, wo Urobilinogen vorkommt und die Ehrlichsche Aldehydreaktion positiv ausfällt, auch diese Reaktion vorhanden ist. Als charakteristisch für sie kann nur die primäre Orangefärbung angesehen werden. Andere Substanzen des Harns, die mit in den Sailletschen Essigätherextrakt übergehen, z. B. die aromatischen Oxysäuren, verdecken durch ihren in alkalischer Lösung intensiv roten Azofarbstoff den schwefelgelben des Urobilinogens. Ich versuchte daher, ob ich durch Kuppelung mit anderen diazotierten primären Aminen nicht besser gefärbte Verbindungen erhalten konnte. Dabei bewährte sich mir Benzidin am besten, das frisch diazotiert mit Urobilinogen in salzsaurer Lösung sofort eine blutrote Färbung gibt. Die gleiche Reaktion geben alle Substanzen, die auch positiv mit dem Ehrlichschen Aldehyd reagieren. Diazoreaktionen mit Pyrrolen sind seit langem bekannt und bearbeitet. Vielleicht lässt sich daher das Urobilinogen in Anlehnung an diese Arbeiten als Azofarbstoff gewinnen. Dann wäre diese Diazoreaktion von Bedeutung, eine praktische wird sie wohl nie erhalten; denn sie ist lange nicht so empfindlich wie die Aldehydreaktion des Urobilinogens.

Die Reindarstellung des Urobilinogens aus den Exkreten des Körpers hat durch die beiden Farbenreaktionen, die sich mit ihm anstellen lassen, nicht viel gewonnen. Doch lassen sie sich vielleicht benutzen, wenn man durch Reduktion von Hämatin oder seinen Derivaten zum Chromogen gelangt, also von einem reineren Ausgangsmaterial ausgeht. Dies müssen spätere Untersuchungen entscheiden, die dann hoffentlich über die Konstitution des Körpers auch einigen Aufschluss bringen werden. Heute wissen wir nur, dass das Urobilinogen ein Pyrrolderivat ist, das mit der grössten Wahrscheinlichkeit am Ring noch ein Wasserstoffatom frei hat. Bei der Reduktion entsteht sein Chromogen nicht durch Hydrierung des Pyrrolringes, denn ein solcher gibt keine Aldehyd- und keine Diazoreaktion mehr.

Angaben über Einzelheiten und ein genaues Literaturverzeichnis befindet sich in meiner ausführlicheren Arbeit, die unter gleichem Titel als Dissertation mit Erlaubnis der Freiburger medizinischen Fakultät erscheinen wird. Sie wurde unter Leitung des Herrn Professor Clemens angefertigt, dem für seine Hilfe mein aufrichtiger Dank gebührt.



XVII.

Aus dem Neuen Städtischen Krankenhause zu Odessa.

Dikrotie, als diagnostisches Symptom bei Insufficientia aorto-mitralis.

Von

Dr. **L. F. Dmitrenko.**

(Mit 6 Kurven im Text.)

Die Bedeutung des dikrotischen Pulses kann nur dann endgültig und genau bestimmt gelten, wenn überhaupt in der Physiologie die Frage über die Entstehung der dikrotischen Welle gelöst wird. Klinisch entstehen aus diesem Grunde Missverständnisse, wie mir scheint infolge der vorgefassten Meinung, dass die dikrotische Welle als Resultat der Rückstosselevation anzusehen sei. Allein es bestehen Tatsachen auch für die peripherische Entstehung der dikrotischen Welle (Frey, Krehl, Sahli).

Die Klinik stellte die Tatsache fest, dass bei Aorteninsuffizienz die dikrotische Welle ganz ausbleiben oder nur kaum ausgebildet sein kann. Daraus haben wir noch kein Recht die Folgen zu ziehen, dass der Dikrotismus in Ermangelung der Ursache, die denselben zustande bringt, ausbleibe: es ist wohl möglich, dass Dikrotismus nur deshalb nicht auftrete, weil Umstände dazu gekommen seien, die ungünstig für seine Wahrnehmung sind, dass aber dennoch die Möglichkeit des Auftretens einer dikrotischen Welle nicht ausgeschlossen sei. Es können neue solche Bedingungen eintreten, die diese Möglichkeit zur Wirklichkeit machen.

Zum Beispiel, die Pulsfrequenz beeinflusst den Grad des Dikrotismus (Sahli), die Höhe des Blutdruckes übt sowohl positive, wie auch negative Wirkung auf die Entstehung und Ausgeprägtheit der dikrotischen Welle aus (Mackenzie).

Besonders grossen Einfluss auf die Entstehung der Dikrotie hat die Geschwindigkeit der Abnahme des Blutdruckes während der Diastole (Amplitudengrösse des Blutdruckes) und Tonus der Wände des Gefässsystems. Nämlich infolge eines starken diastolischen Abdruckes bei Aorteninsuffizienz gelingt es der dikrotischen Elevation nicht sich zu



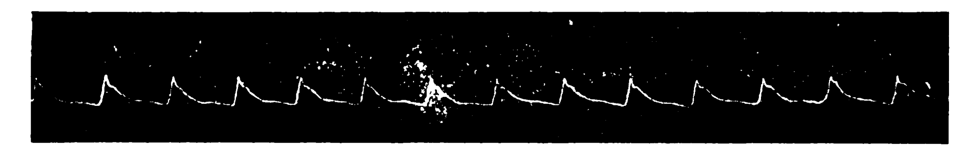
entwickeln oder sie entwickelt sich sehr schwach. Wenn wir die Erklärung des Dikrotismus durch Rückstosselevation angenommen hätten, so würden wir sagen, dass die dikrotische Welle nicht aufkommen darf, doch im Falle unerwarteter Entstehung müssten wir einen entsprechenden Mechanismus angeben. In der Tat spricht man in denjenigen Fällen, wo Dikrotie bei Aorteninsuffizienz nachweisbar ist, wenn auch schwach, von unvollständiger Zerstörung der Aortenklappen.

Mit derselben Rückstosselevation erklärt Geigel auch die Dikrotie bei Aorteninsuffizienz kompliziert durch Mitralinsuffizienz: während der Diastole trifft die rückläufige Aortenwelle im linken Ventrikel mit der Welle aus dem linken Vorhof zusammen, verstärkt durch systolische Regurgitation und, abprallend von dieser verstärkten Welle der Peripherie zu, erzeugt die dikrotische Elevation. Dieser Erklärung schloss sich Goldscheider an, der in der Dikrotieerscheinung bei Aorteninsuffizienz eine Hindeutung auf Komplikation durch Mitralinsuffizienz sieht. Janowsky, der einer solchen Dikrotie keinen diagnostischen Wert beimisst, schreibt dieselbe ausschliesslich dem Fieberzustande der Kranken zu (bei erwähnten Verfassern) und führt seinerseits Beobachtungen an, wo bei Kombination vorhererwähnter Herzklappenfehler die Dikrotie ausblieb, und auch Fälle reiner Aorteninsuffizienz, wo Dikrotie während des Fiebers auftrat und mit Nachlass des letzteren verschwunden war. Nach Janowskys Meinung sind die Ursachen der Entstehung einer Dikrotie allgemein für alle Pulsarten (bei Aorteninsuffizienz mitinbegriffen), nämlich 1. fieberhafte Krankheiten, 2. Kompensationsstörungen, 3. Krankheiten der Vasomotoren (Morbus Basedowii) und 4. Intoxikation durch einige Gifte (z. B. Amylenum nitrosum usw.) Geigel bezweifelte in einer weiteren Arbeit die Richtigkeit der Beschlüsse Janowskys und machte auf einige Ungenauigkeiten in seinen Beobachtungen aufmerksam. Seine Kritik schloss er mit folgenden Worten: „Es ist ganz gut, dass darauf aufmerksam gemacht wurde, dass Fieber, wie sonst, so auch bei dem besprochenen Vitium cordis complicatum, das Auftreten einer Rückstosselevation begünstigen kann. Aber erst muss eine solche überhaupt gebildet werden, das kann sie auch bei reiner Aorteninsuffizienz ausnahmsweise, wie schon oft erörtert wurde, das kann sie, wie ich gezeigt habe, durch komplizierende Mitralinsuffizienz." Diese Worte beweisen, dass Fälle reiner Aorteninsuffizienz mit Dikrotie vorkommen, die ausserdem sich noch unter dem Einflusse des Fiebers verstärken und uns irre führen kann. Wenn auch Janowsky unrecht mit seinen Ausführungen hat, so ist trotzdem aus seiner Arbeit ersichtlich, dass die Diagnostik solcher Fälle gar nicht so leicht und einfach ist, was mit dem obenerwähnten die diagnostische Bedeutung der Dikrotie in solchen Fällen bedenklich herabsetzt. Den Hauptgrund einer Meinungsverschiedenheit der Verfasser bildet wesentlich die Frage über die Bedeutung der Mitralinsuffizienz für dikrotische Wellenentstehung bei Aorteninsuffizienz. Aller-



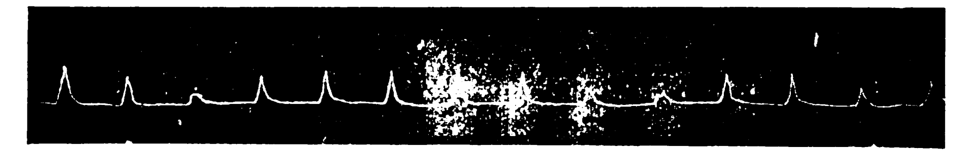
dings, wenn wir sogar die peripherische Entstehung der dikrotischen Welle anerkennen, könnten wir den Einfluss der Mitralinsuffizienz in dem Sinne erklären, dass der verstärkte Blutzufluss aus dem linken Vorhof in den linken Ventrikel, denselben über die Norm füllt und auf diese Art die Regurgitation aus der Aorta vermindert und folglich auch die Grösse der diastolischen Blutdruckabnahme. A priori ist das wohl möglich, und wahrscheinlich ein ähnlicher Mechanismus ist in einigen Fällen anzunehmen, doch anscheinlich bei weitem nicht in allen. Janowski führt zwei Fälle des besprochenen kombinierten Herzfehlers an, wo der Puls ohne dikrotische Erhebung vorhanden war (übrigens über sein Sphygmogramm liesse sich noch streiten). Ich kann 3 Fälle anführen.

I. Kranker 49 Jahr. Atheromatosis aortae. Insuff. valv. aortae. Insuff. mitral. Temp. normal. Herzgrenzen: obere im III. I.C.R., linke 3 Finger breit über M.L., rechte längs der linken S.L., Herzstoss 3 Finger breit über M.L., im V. und VI. I.C.R. Choc en dôme. An der Herzspitze systolisches Geräusch, fortgeleitet in der Richtung nach A.L. Ueber arter. pulm. scharfer Akzent des II. Tones. Ueber Aortagegend zwei rauschende Geräusche, die sich auf die Karotiden fortpflanzen. Arterien hart, gespannt. Puls 112, voll, celer (s. Fig. 1). Atmung. 36.



Auf dem Sphygmogramm sehen wir vollständiges Fehlen der dikrotischen Elevation (obgleich der Kranke auch Kompensationsstörungen hatte; Erscheinungen seitens der Nieren waren nicht vorhanden).

II. Kranker 32 Jahr. Insuff. aortae. Insuff. mitral. Cor. bovinum. Herzgrenzen: linke A.L. anter., rechte Mitte des Sternum, obere an IV. Rippe. Herzstoss diffus, im IV., V., VI. und VII. I.C.R. An der Spitze weiches systolisches Geräusch. Ueber der Aorta lautes diastolisches Geräusch. Ueber Arter. pulmon. scharfer Akzent des II. Tones. Starke Pulsation aller sichtbaren Arterien. Puls 88, celer, unregelmässig gefüllt (s. Fig. 2). Atm. 28. Temp. normal. Starke Erscheinungen von Kompensationsstörung. Obduktion bestätigte die klinische Diagnose.

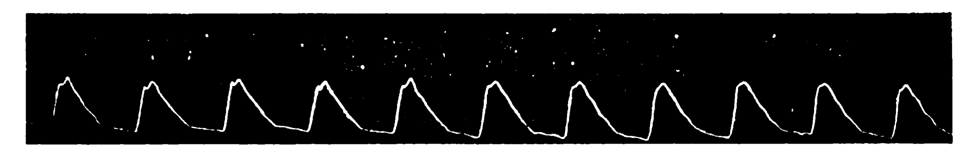


Somit konnte man in diesen 2 Fällen einer ausgeprägten Insufficientia aorto-mitralis, ungeachtet des günstigen Moments (Kompensationsstörung), keine Spur einer dikrotischen Elevation wahrnehmen. Daraus können wir schliessen, dass Mitralinsuffizienz, sich einer Aorteninsuffizienz anschliessend, nicht unbedingt eine Dikrotieerscheinung hervorrufen muss, und infolgedessen kann die letzte nicht als Zeichen solch eines Herzfehlers aufgefasst werden, denn sie tritt unter sehr verschiedenen Bedingungen auf.

Was die Bedingungen anbetrifft, die **Janowsky** als notwendig für die Entstehung des dikrotischen Pulses bezeichnet, so haben dieselben nur einen relativen Wert: je weniger im Celerpuls die dikrotische Welle ausgebildet ist, desto weniger Chancen bestehen für ihre Zunahme. Wovon der grössere oder kleinere Grad dikrotischer Elevation abhängig ist, wage ich nicht hier zu bestimmen, aber in den Fällen, wo auf der Pulskurve die dikrotische Elevation absolut nicht zu bemerken war, wurde sie auch nicht unter günstigen Bedingungen hervorgerufen. Ich erlaube mir aus diesem Grunde 2 interessante Beobachtungen anzuführen.

III. Kranker 17 Jahr. Endocarditis ulcerosa. Insufficientia aortal. Kompensationsstörungen.

16. 2. 06. Herzgrenzen: linke 3 Finger über M.L., obere an IV. Rippe, rechte längs der rechten S.L. Herzstoss im V., VI., und VII.I.C.R. Choc en dôme. Pulsation der Halsgefässe. An der Spitze präsystolisches Geräusch; über der Aorta diastolisch-protosystolisches Geräusch. Töne sehr dumpf. Puls 96, celer, voll, gespannt (s. Fig. 3). Atm. 28. Temp. 36,6° C.



20. II. 06. Herzgrenzen: obere unterer Rand II. Rippe, rechte ein Finger über rechte S. L. linke, — linke Ax. L. anter.

Herzstoss in V., VI. und VII. J.C.R. bis Ax. L. anter. sin., diffus, stürmisch. Das Herz schlägt wie ein Hammer. An der Spitze 2 dumpfe Töne. Vor dem ersten Ton leises Geräusch. Ueber der Aorta diastolisch-protosystolisches Geräusch, schwach auf die Gefässe fortgeleitet. Ueber Femoralarterien Doppelton Duroziez und Doppelgeräusch. Puls 120, voll, celer (s. Fig. 4). Atm. 28. Temp. 38.



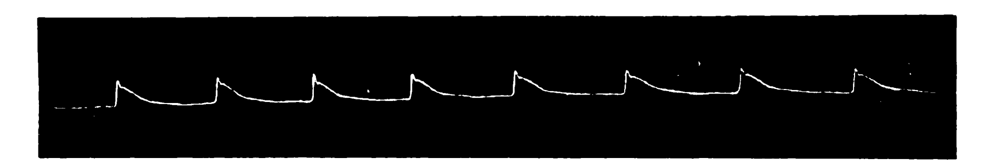
Obduktion: An der hinteren Klappe der Aorta, fast auf der Seite der letzten, 3 Ulcera mit ausgehöhltem Rande und schmutzigem Boden, linsengross. Die zwei anderen und Mitralklappen nicht angegriffen.

Somit ist zu sehen, dass ungeachtet der zwei günstigen Momente, Fieber und Kompensationsstörung, die Dikrotie ganz fehlte. Es könnte scheinen, dass das für eine vollständige Zerstörung des Dikrotiemechanismus spreche, aber es waren die Aortenklappen unzerstört, zwei davon von der Endokarditis sogar gar nicht affiziert worden, was bei der Annahme der Rückstosselevationstheorie doch wenigstens ein mässiges Zurückschlagen der Welle ergeben müsste.

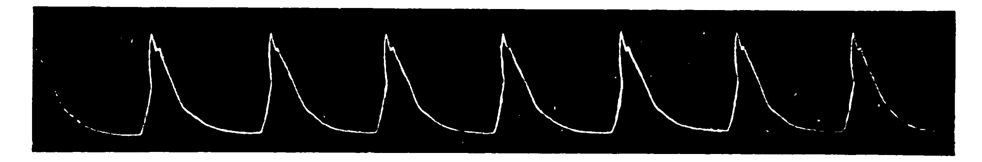
Folgender Fall ist nicht weniger interessant.

IV. Kranker, 50 Jahr. Atheromatosis aortae. Insufficientia aortal. Insuff. mitral. Schwere Kompensationsstörungen. Herzgrenzen: linke — 3 Finger über M.L., ibidem

— Herzstoss im VI. J.C.R. An der Spitze weiches blasendes systolisches Geräusch; über der Aorta zwei Reibungsgeräusche. Pulsation der Karotiden. Temp. die ganze Zeit normal. Harn enthält Eiweissspuren, spez. Gew. 1020; 10. 10. 04. Puls 64, celer, mittelvoll (s. Fig. 5). Atm. 22.



Der Kranke bekommt Kardiaka (Digitalis, Adonis) und Diuretika (Diuretin). 18. 10. 04. Puls 56, celer, voll, aber weich (s. Fig. 6). Atm. 20.



Der Kranke bekommt Kardiaka (Adonis) und Nitroglyzerin.

Das letzte Beispiel ist sehr lehrreich. Bei kombiniertem Herzfehler mit Kompensationsstörungen wurde der Gefässtonus durch Nitroglyzerin abgeschwächt, was sehr deutlich bei Vergleich von Fig. 6 mit Fig. 5 hervorgeht — und trotzdem nicht die geringste Andeutung von dikrotischer Elevation.

Aus dem Vorerwähnten geht nun mit Deutlichkeit hervor, dass die Ursachen, die bei reiner Aorteninsuffizienz das Vorhandensein einer mehr oder weniger ausgebildeten Elevation oder ihr vollständiges Fehlen bedingen, uns unbekannt sind.

Eine Erklärung dieser Erscheinung wird nicht früher gefunden werden, als die Frage über Entstehung und Bedeutung der dikrotischen Welle im Normalpuls überhaupt gelöst sein wird.

Tatsachen, die dagegen sprächen, dass die Mitralinsuffizienz, wenn sie die Aorteninsuffizienz kompliziert, von selbst eine Dikrotie erzeugen könnte, haben wir nicht, auch kann man dieselbe als Zeichen von Bedeutung für die Diagnostizierung einer Insufficientia aorto-mitralis nicht anerkennen.

Literatur.

Goldscheider, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. LIX. S. 532. — Janowsky, Ibidem. Bd. LXI. S. 121. — Geigel, Ibidem. Bd. LXI. S. 533.



XVIII.

Aus dem städt. Krankenhause Friedrichshain in Berlin.

Ueber eine als transkortikale sensorische Aphasie gedeutete Form aphasischer Störung.

Von

M. Lewandowsky.

Krankengeschichte.

B. L., ein kräftiger Mensch von 30 Jahren, Malergehilfe, wurde am 2. Juli 1905 in das Krankenhaus Friedrichshain aufgenommen, nachdem er kurz vorher einen Unfall mit dem Rade erlitten hatte. Er hatte eine Hautwunde an der rechten Stirnseite, er war leicht benommen und konnte sich sprachlich überhaupt nicht verständigen.

Ich sah den Patienten zuerst am 4. 7. Er ist ein sehr kräftig gebauter Mann. Um den Kopf trägt er einen leichten Verband, die Augenlider sind ein wenig suffundiert, die Augenbewegungen jedoch frei. Ausser der Sprachstörung findet sich von nervösen Symptomen nur eine Parese des rechten Fazialis. Die Extremitäten sind vollständig frei.

4. 7. Pat. versucht spontan zu sprechen, bringt jedoch nur ein ja, ja heraus. Er zeigt auf seinen Verband, will offenbar etwas darauf Bezügliches sagen, bringt es aber nur zu vollständig unverständlichen Silben. Melodien singt er ohne weiteres und richtig mit. Er hört also. Er versteht jedoch kein Wort, er befolgt keine Aufforderung. Ebensowenig gelingt es ihn zum Nachsprechen auch nur der einfachsten Worte zu veranlassen. Er kann nicht mit Verständnis lesen, denn er befolgt auch keine geschriebene Aufforderung.

Man gibt ihm einen Bleistift in die Hand. Er schreibt sofort seinen Namen, aber das erste Mal falsch, indem er Seib für Leib schreibt. Dann liest er laut seinen Namen vor. Er liest ihm vorgeschriebene Worte langsam, bekommt sie aber richtig heraus. Verständnis für die Bedeutung gelesener, auch noch so einfacher Worte (Hand) fehlt ihm anscheinend durchaus. Versucht man durch Vorzeigung des Gegenstandes für ein von ihm gelesenes Wort zu prüfen, ob er den Begriff des Wortes besitzt, gibt er durch verlegene Gebärden sein völliges Unverständnis zu erkennen. Er vermag daher auch nicht ihm gezeigte Gegenstände schriftlich zu bezeichnen. Dagegen schreibt er die Zahlen ihm gezeigter Finger richtig hin.

Ihm vorgeschriebene Worte schreibt er nach, Buchstaben für Buchstaben, dabei macht er einige wenige Fehler, so z. B. schreibt er Thasche für Flasche.

Die in grossen lateinischen Buchstaben gedruckte Ueberschrift BERLINER versucht er zuerst in lateinischer Kurrentschrift wiederzugeben, schreibt fliessend Ber, stockt dann, deutet mit verlegener Gebärde auf das L, er wird ihm dann hingeschrieben, er deutet dann auf das I und gibt sein Unvermögen, das Wort in Kurrent-



schrift zu übersetzen, zu erkennen, macht es dann in grossen lateinischen Buchstaben nach. Es ist zu bemerken, dass dieser Versuch angestellt wurde, nachdem der Kranke soeben seinen Namen Bernhard geschrieben hatte.

Es besteht keine Apraxie, keine Seelenblindheit, keine Hemianopsie.

5. 7. Spontan fast immer ja, ja und unverständliche Silben. Einmal „wie" sinnentsprechend und im Frageton. Kann nichts benennen. In seinem Portemonnaie findet sich eine Chinadenkmünze. Er legt sie sich auf die Brust und sagt dann etwas wie „zwei ja und zwei ja", dann ein Wort, was wie „drüben" klang, dann „vier". Man schliesst daraus, dass er zwei Jahre in Deutschland und zwei in China gedient hat (was sich auch später bestätigte).

Nachgesprochen wurde nichts.

Gegenstände werden nicht bezeichnet, dagegen liest er die ihm gezeigte Uhr laut und richtig ab „Dreiviertel sieben".

Ihm gezeigte Finger bezeichnet er schriftlich der Zahl nach richtig, auch den Sinn mehrmaligen Handhebens und -Senkens bezeichnet er schriftlich richtig mit 20, 30 usw. Einmal sagt er auch, ehe er schreibt: „zwei". Ein ihm vorgelegtes Fünfmarkstück bezeichnet er schriftlich mit „5 M." ein Zehnpfennigstück mit „10 S".

Einige einstellige Zahlen liest er richtig. Für 5 + 3 liest er „fünf mal drei".

Patient liest. Lässt man ihn aus der Zeitung vorlesen, so fängt er gewöhnlich einen Abschnitt richtig an, dann wird er schon nach wenigen Worten unverständlich. So beginnt er den Hofbericht „Der Kaiser", wird dann ganz undeutlich. Es gelingt jedoch ausnahmslos, indem man seine Aufmerksamkeit auf einzelne Worte lenkt, indem man diese Worte z. B. mit Bleistift umrahmt, ihn sie richtig oder wenigstens fast richtig lesen zu lassen. Er liest dann langsam und mit meist unrichtiger Betonung, offenbar Buchstaben nach Buchstaben, aber dieselben lautlich verbindend, z. B. predigen (statt prédigen). Schon durch die falsche Betonung ist es klar, dass er den Sinn des Gelesenen nicht versteht, und in der Tat ist der Patient auch heute wieder ausserstande, auch das einfachste Wort mit dem entsprechenden Gegenstande zu identifizieren. (Glas, Hand, Flasche, Uhr usw.)

Patient ist völlig worttaub, er spricht nicht nach und befolgt keine Aufforderung. Aus einem Spiel Karten kann er nicht die ihm angesagten Karten heraussuchen, weder die Bilder noch die Zahlen. Nur das scharf ausgesprochene einsilbige „As" gibt er richtig.

6. 7. (Guten Tag.) „Tag". (Wie gehts?) „Ja." Ebenso versagt Patient bei allen anderen Fragen. Er sagt spontan jedoch heut ein wenig mehr als gestern: „Wer denn?" „Ich weiss auch nicht, von was es was ist". „Ich bin ja mittags eben ja ja". Ausser dem „Tag" auf Guten Tag ist er nicht zu bewegen irgend etwas nachzusprechen. Er versteht kein Wort, braucht „ja" und „nein" ganz gegen den Sinn der Frage.

Er nimmt einen Bleistift und malt ein Zweirad auf das Papier, offenbar, um an seinen Unfall zu erinnern. Ich schreibe darauf neben seine Zeichnung in lateinischer Kurrentschrift „Rad", er liest „Roid", offenbar weil ich den Grundstrich des a etwas weit von dem o gemacht habe. Darauf schreibe ich dasselbe Wort besser und in lateinischer Druckschrift. Er liest richtig „Rad", hat jedoch sicherlich keine Kenntnis davon, dass dieses Wort den Gegenstand seiner Zeichnung benennt. Er macht verlegene Geberden und sagt: „Ja, ich weiss nicht." Die Zahlenreihe sagt er richtig her. Von anderen Reihen sagt er nur einmal Mittwoch, nachdem ihm Montag und Dienstag vorsgesprochen worden sind.

Er liest wie gestern.

Er liest auch vierstellige Zahlen tadellos richtig. Bei Rechenaufgaben, die ihm vorgeschrieben werden, ist ihm die Bedeutung der Rechenzeichen nicht klar zu machen. Er multizipliert alles, gleichgültig, welches Zeichen man setzt. Die Addition



gelingt es schliesslich durch Vorrechnen ihm klar zu machen. Er sagt dann „ach so“ und addiert weiter. Subtraktion uud Division ist nicht zu erreichen.

Es wird ihm das a b c bis zum e vorgeschrieben, das b ist undeutlich, er liest a l c. Er ist anscheinend nicht imstande, dass a b c schriftlich fortzusetzen.

Es wird ihm vorgesungen „Ich hatt' einen Kameraden“. Er singt es mit Worten nach, setzt es aber nicht fort. Auf „Heil Dir“ wiederholt er richtig singend „Heil Dir“ im Frageton. Dieselben Worte ohne Melodie wiederholt er nicht.

Ich gebe ihm zum Abschied die Hand, er gibt die seine ohne ein Wort. Erst als ich Adieu sage, sagt er auch Adieu. Dann sage ich: „Auf Wiedersehen“. Er wiederholt das nicht, sondern sagt nur „ja, ja“.

8. 7. Patient hat einige epileptische Anfälle gehabt. (Folge der Kommotio. Pat. ist kein Epileptiker.) Leicht somnolent.

10. 7. Patient ist wieder klar. Im Wesentlichen unverändert. Er liest wie neulich. Er lässt jedoch beim Lesen einer Annonce bei 10—5 das „bis“ aus und ist auch nicht darauf zu bringen. Er versteht nicht, was er liest.

Er schreibt nach, Buchstaben für Buchstaben. Beim Abschreiben eines ? schreibt er den Schnörkel und den Punkt getrennt ab und setzt den Punkt neben den Schnörkel, anstatt darunter.

12. 7. Soll einmal zur Schwester gesagt haben: „ich wollte nur sagen, dass“, dann gestockt haben. Sonst macht er jetzt eher weniger Versuche, spontan zu sprechen, als in den ersten Tagen. Dagegen gelingt es heute zum ersten Mal, ihn zum Nachsprechen zu bewegen und zwar in Worten bis zu zwei Silben. „Bürste, Heil Dir usw.“ Beim Nachsagen von „Krankenhaus Friedrichshain“ bringt er „Kranken“ und dann verwaschene Silben, die aber an Zahl dem Vorgesprochenen entsprechen. Vergisst die Worte sofort wieder.

Liest gut, langsam buchstabierend mit falscher Betonung, wie ein Kind, versteht kein Wort, weder des Gelesenen, noch des von oder zu ihm Gesprochenen.

Die Bedeutung des Minuszeichens für die Rechnung gelingt es noch nicht, ihm klar zu machen.

Für ein ihm gezeigtes Zehnpfennigstück findet er schriftlich richtig die Bezeichnung 10 Pfennig.

14. 7. Spontan- und Nachsprechen unverändert.

Der Wortbegriff fehlt ihm für die einfachsten Dinge, auch wenn ihm, während er das vorgesprochene Wort nachspricht, der Gegenstand gezeigt wird, gibt er durch verlegene Gebärden zu erkennen, dass er Wort und Gegenstand nicht identifiziert.

Er versucht nach Diktat zu schreiben, vergisst aber nach dem ersten Buchstaben regelmässig das Wort, das dann wiederholt werden muss. Er schreibt dann ohne jede Orthographie nur nach dem Wortklang (sodass auch daraus das Unverständnis für das Gelesene hervorgeht) z. B. Munt, Dip. Häufig werden Buchstaben ausgelassen, häufig auch Buchstaben nicht gefunden. So bekommt er es nicht fertig, „Ei“ zu schreiben.

Abschreiben geht gut, auch das Uebersetzen aus dem Druck in die Schrift.

Es wird festgestellt, dass der Pat. optische Bilder (Spielkarten) ausserordentlich lange, stundenlang, gut im Gedächtnis behält.

16. 7. Sagt heut die Wochentage her, die Monate nicht. Nachdem ihm die Hand einigemal bezeichnet ist und er das Wort wiederholt hat, bezeichnet er dann auch die Hand richtig. Er findet auch darauf dann eine Reihe von anderen Bezeichnungen spontan und richtig: Mund, Nase, Ohr, Auge, Messer. Die Sprache ist eigentümlich monoton. Andere Bezeichnungen findet er nicht (Portemonnaie, Bart, Finger).

Mehr als 3 Silben kann er weder wiederholen noch verstehen. (Sind Sie ein Dieb?) „Ja.“



Es wird festgestellt, dass er das Verständnis auch für eine Reihe einzelner geschriebener Worte hat (Zunge, Hand). Er liest also heut zum ersten Mal mit Verständnis.

18. 7. Spontansprache sehr gering. Soll einmal, als er Gelegenheit hatte, sich in einem Spiegel zu sehen, das Wort „Barbier" gesagt haben. Sagt auch im Laufe der Untersuchung, als er zum Schreiben gedrängt wird: „Was soll ich denn schreiben?"

Findet die Bezeichnung für eine grössere Reihe von Gegenständen richtig, bei anderen versagt er. Von Farben bezeichnet er rot richtig, lässt sich aber für grüne Blätter blau suggerieren, findet grau nicht, aber weiss.

Eine Reihe einfachster Fragen (Sind Sie ein Mörder, ein Maler, ein Dieb?) beantwortet er richtig. Sobald nur die Worte oder die Art der Frage ein wenig komplizierter werden, versagt er, z. B. bei: „Sind Sie verunglückt?" und „Waren Sie in China?". Er gibt dann zu erkennen, dass er nicht verstanden hat.

Ebenso versteht er einzelne Worte, die ihm aufgeschrieben sind, so zeigt er auf das eine Wort „Zunge" ohne weiteres die Zunge, während er den Sinn der vier Worte „Zeigen Sie die Zunge" nicht erfasst, trotzdem er sie laut vorliest. Auf das Wort „Hand" zeigt er die Hand. „Geben Sie die Hand" erfasst er nicht usw.

Auch kann er noch immer nicht mehr als 2—3 ihm vorgesprochene Silben wiederholen. Längere vorgesprochene Zahlen behält er ebenso schlecht als Worte.

Einzelne ihm diktierte Buchstaben findet er meist, nur fehlen ihm heut die grossen lateinischen D, Q, X, Y. Anstatt B und R schreibt er meist P. Das Schreiben von Worten etwas besser wie neulich. (Pat für Rad, Auge, Ei richtig, Angluchfall für Unglücksfall.) Als ich ihm diktierte „Ich bin verunglückt", schreibt er nach mehrmaliger Wiederholung der 3 Worte richtig „Ich bin". Ich sagte „weiter" und er schrieb „weiter", hatte also den Sinn der 3 Worte, die er schreiben sollte, garnicht erfasst.

Er beherrscht alle Rechnungsarten, aber er hat nur ein sehr mangelhaftes Verständnis für ihre Zeichen, multipliziert, anstatt zu addieren, und ähnliches.

Er schreibt diese Zeichen auch auf Diktat nicht. Punkt, Komma und Fragezeichen werden aber richtig geschrieben.

22. 7. Findet eine Menge von Worten, z. B. fast alle Farben. Nur grau fehlt ihm, als man es ihm vorsagt, identifiziert er es offenbar nicht, sondern sagt „graun". Eigennamen findet er am schlechtesten. Eine Unterhaltung mit ihm ist bis zu einem gewissen Grade dadurch möglich, dass man ein Wort ausspricht und eventuell Gebärden daran knüpft. Eine syntaktische Fassung der Unterhaltung ist weder im mündlichen, noch im schriftlichen Verkehr von Wert, weil er sich doch nur nach einzelnen Worten richtet und längere Sätze oder überhaupt Sätze ihn nur verwirren. So z. B. liest er die geschriebene Aufforderung: Machen Sie die Augen weit auf! richtig, wiederholt „weit auf" dann noch einmal, aber versteht nicht die Aufgabe, während er ein einfaches „Augen auf" sofort befolgt. Oder: Womit essen Sie? Er wiederholt „essen Sie" und fährt fort: „Brot, Semmel". Mehr als zwei Worte kann er noch nicht wiederholen.

Er ergänzt ganz charakteristisch zusammengesetzte Worte falsch, indem er nur den Sinn der letzten Komponente berücksichtigt, z. B. Weintrau zu Weintraum, Bierwag zu Bierwagt (wacht). Einfache Worte ergänzt er richtig.

29. 7. Spricht einige Sätze leidlich: „Kann ich raus nächste Woche? Ich kann doch zu Hause noch liegen." Während seine spontanen Aeusserungen immer viel Flickwörter enthalten, lässt er, wenn er vorgesprochene Sätze wiederholen soll, meist die Flickwörter aus und hat dann meist nur einige Hauptworte behalten, z. B. in einem Satz Kaiser und Zar. Den Sinn solcher Sätze versteht er nicht.

Schreibt auf Diktat Pall für Ball, Zesa für Cäsar, Knop für Knopf, Dechen für Degen, Kuhr für Ruhr (er kann das R absolut nicht finden), richtig: Mass, Sekt, Pulle, Halle.

1. 8. Er unterhält sich, indem er aber immer nur den Sinn einiger Worte aufgreift, nicht den ganzen Satz korrekt versteht. Auch bei ungewohnten Wendungen versagt er vollkommen. So z. B. bei der Frage: Halten Sie schon Reden? Den Sinn einer sehr grossen Anzahl von Worten versteht er überhaupt noch nicht, wie z. B. von Wolkenbruch, Mässigkeit u. a.

Im Gespräche fallen ihm oft Substantiva und besonders Eigennamen nicht ein. Stellt man ihm dann die Wahl, erkennt er sehr häufig das richtige wieder. Während er eine Reihe oft vorkommender Wendungen auch richtig konstruiert, ist er ziemlich hilflos, wenn er etwas erzählen soll. Er soll z. B. von dem deutsch-französischen Grenzstreit in Kamerun erzählen: „Das da, wie heisst denn das, das von der Grenze da, von die .... Von den Deutschen und den Franzosen. An der Grenze, da haben sie geschossen, drüben in Kamer, in Kamerun. Na vor ein paar Tagen die Franzosen mal geschossen und die Deutschen" usw.

Einige Worte, die er früher falsch schrieb, schreibt er jetzt orthographisch richtig, z. B. Dieb. Dagegen schreibt er Wolkenbrug, Mesichkeit (deren Sinn er nicht versteht).

8. 8. Keine Fazialisstörung mehr.

Pat. ist ausser Bett, beschäftigt sich auf der Station, zeigt ein geordnetes und ruhiges Verhalten.

Nachsprechen absolut intakt, wenn es sich um einzelne Worte handelt. Auch kurze Sätze gehen noch. Längere Sätze werden entweder nach den ersten Worten abgebrochen oder so mit Fehlern wiederholt, dass man merkt, Patient hat sich nur um den Laut, nicht um den Sinn des Gesprochenen gekümmert. (Vorgesprochen: Die im Speditionsgewerbe beschäftigten Rollkutscher. Wiederholt: „Die im Spetion geschäft . . ." Ebenso werden einigermassen längere Fragen nicht verstanden. So wird von der Frage „Haben Sie ein gutes Gedächtnis für Zahlen?" das „für Zahlen" nicht mehr aufgefasst. (Wie weit haben Sie's denn gebracht?) „Wie weit, was denn." (Haben Sie noch Kopfschmerzen?) „Nein." (Erzählen Sie von Ihrem Unfall!) „Unfall? Ich bin gefallen also — in sonen Rinnstein, in sonen Stein, also Trottoir." (Haben Sie das Bewusstsein verloren?) Versteht die Frage nicht. (Wann wollen Sie heraus.) „Donnerstag wollte ich gehen, ich weiss aber nicht, ob ich noch gehen kann. Ich habe schon gesagt, am Freitag wollte ich gehen." Spontan: „Sprechen kann ich wohl, aber die Städte, wo ich war, und Freunde, die weiss ich auch mitunter noch nicht, und die Vornamen und das." „Lesen kann ich wohl, aber ich vergesse immer alles, wenn's zuviel ist." Konkrete Gegenstände werden im Allgemeinen richtig benannt, manchmal jedoch nur annähernd: „Tintenglas" für Tintenfass, „Lappen" für Decke. Diktat: „Die Welt ist häslich." (Ueb' immer Treu' und Redlichkeit bis an Dein kühles Grab, mehrfach auch in einzelnen Worten wiederholt,) wird nicht aufgefasst und geschrieben: „Im immer euch und dreu redlichkeit bis an dein Köleskra." Das Wort kühl wird nach mehrfachen Erklärungsversuchen identifiziert und dann richtig geschrieben. Spontan geschrieben: „Ick habe Nachs geschlafen."

16. 8. Pat. seit 8 Tagen entlassen, stellt sich noch einmal vor, will wieder anfangen zu arbeiten. Zustand kaum verändert. Gibt an, im Theater gewesen zu sein, aber das meiste nicht verstanden zu haben.

Analyse.

Ein junger gesunder Mensch erhielt bei einem Falle vom Rad eine Verletzung an der rechten Stirnseite. Er zeigte, nachdem eine leichte Benommenheit gewichen war, Störungen, die nur auf eine Schädigung

der linken Hemisphäre (durch Contrecoup) zu beziehen sind. Neben einer rechtsseitigen Fazialisparese bestanden ausschliesslich aphasische Störungen eigentümlicher Art.

Erhalten war: Das Hörvermögen und die Fähigkeit, Melodien nachzusingen. Die Fähigkeit, laut zu lesen. Die Fähigkeit des Kopierens. Die Fähigkeit des Zahlensprechens.

Aufgehoben war: Das Spontansprechen (mit Ausnahme des Zahlensprechens). Das Nachsprechen. Das Wortverständnis. Das Verständnis für Geschriebenes und auch laut vom Kranken selbst Gelesenes. Das Spontanschreiben (mit Ausnahme des eigenen Namens). Das Diktatschreiben.

Ein genau gleicher Fall ist mir aus der Literatur nicht bekannt. Bei seiner Deutung möchten wir weniger die Streitfragen betonen, die über das Wesen der aphasischen Störungen sich noch erhalten haben, als die Folgerungen, zu denen der Fall selbst führt. Ein Sektionsbefund liegt nicht vor. Es ist aber so viel sicher, dass von hysterischen Störungen keine Rede sein kann, sondern die Erscheinungen durch den, wenn auch vorübergehenden und zum Teil rückbildungsfähigen Ausfall grober anatomischer Elemente zu deuten sind.

Wir beschränken uns zunächst auf die Besprechung des eben kurz zusammengefassten, der ersten Zeit der Beobachtung entsprechenden Symptomenkomplexes.

Wenn wir in allem Wesentlichen zunächst der Nomenklatur und der Auffassung Wernickes[1]) folgen, so ist es zunächst sicher, dass in unserem Falle das motorische Sprachzentrum und die von ihm ausgehende Sprachbahn intakt war, denn der Kranke konnte alles artikuliert und deutlich laut lesen. Aus demselben Grunde ist es sicher, dass der Apparat zur optischen Erkennung der Buchstaben (bzw. der Worte) ungeschädigt war; konnte doch der Kranke alles Geschriebene und Gedruckte erkennen, und zu Worten zusammenfügen. Es ist drittens sicher, dass zwischen diesen beiden Stätten, dem motorischen und dem optischen Sprachapparat eine Bahn erhalten war.

Nun verstand der Kranke nicht, was er laut lesen konnte. Er befand sich in dem Zustande eines Menschen, der eine fremde Sprache erlernt, und einigermassen, aber nicht völlig orientiert ist, wie ungefähr die gelesenen Worte ausgesprochen werden, doch mit denselben durchaus keinen Sinn verbinden kann. Von Lichtheim ist diese Art der Störung als charakteristisch für die transkortikale sensorische Aphasie bezeichnet worden. Auch Heubner hat einen Fall komplizierter Sprachstörung beobachtet,

---

1) Gesammelte Aufsätze. Berlin. 1893.

Der aphasiache Symptomenkomplex in Deutsche Klinik, VI, S. 487. 1903. Das einfache Wernicke-Lichtheimsche Schema, d. h. ja nichts weiter als den Sinn der Begriffe „subkortikal", „kortikal" und „transkortikal", setze ich als bekannt voraus.



wo der Patient, der willkürlich nicht sprechen konnte, laut las und das Gesprochene nicht verstand. In so völliger Reinheit wie in unserem Falle ist das Symptom wohl sehr selten beobachtet worden. Dass der Kranke nicht verstand, was er las, ergab sich schon aus der falschen Betonung, mit der er auch ganz einfache Worte las. Besonders charakteristisch ist die in der Krankengeschichte wiedergegebene Episode, in der der Kranke ein Rad zeichnete, dann das daneben geschriebene Wort zunächst als Roid verkannte, weil das a etwas weit auseinander geschrieben war und dann zwar Rad richtig las, aber sichtlich ausserstande war, dieses von ihm gesehene und gelesene Wort mit dem von ihm selbst gezeichneten Gegenstande zu identifizieren. Wenn in einem bekannten Fall von Charcot ein inneres Ablesen der Schriftbilder stattgefunden haben soll, so war davon in unserem Falle keine Spur vorhanden, trotzdem diese Schriftbilder da waren. Das spricht für die von Wernicke immer vertretene Annahme, dass ein optisches Wortzentrum eben überhaupt nicht existiert, sondern dass die Leistung des kortikalen Sehapparates nur in der Aufbewahrung und Erzeugung des Buchstabenmaterials besteht, dass die Erzeugung des Wortbegriffs Leistung der Zentren der Lautsprache ist, und dass somit die Verbindung allein des optischen Buchstabenzentrums mit der Begriffsrinde ein Verständnis von Worten nicht ermöglichen kann.

Kurz zu erwähnen ist hier das Symptom, dass unser Kranker Druckschrift nicht in Kursivschrift übersetzen konnte, doch aber von fremder Hand in Kursivschrift übersetzte Druckbuchstaben identifizierte. Das Symptom ist für die Deutung des Falles unerheblich und lässt verschiedene Erklärungen zu. Z. B. könnte es abhängig von der Aufhebung der Spontanschrift sein.

Wir kommen nunmehr zunächst zu der Frage der Beteiligung des sensorisch akustischen Sprachzentrums und seiner Bahnen an dem von uns beobachteten Symptomenbilde. Der Kranke war nicht taub, er hörte, wie er durch das Nachsingen von Melodien bekundete, aber er verstand kein Wort. Bestand eine kortikale sensorische Aphasie, war das Wernickesche Zentrum zerstört? Eine solche Annahme muss ausgeschlossen werden, weil der Kranke lesen konnte. Denn Alexie oder Paralexie ist nach Wernicke und wie wohl ein Jeder bestätigen kann, der Sensorisch-Aphasiche zu untersuchen Gelegenheit hat, eine typische sekundäre Begleiterscheinung der sensorischen Aphasie. Niemals ist das Lautlesen so völlig erhalten, wie in unserem Falle. Das sensorisch-akustische Sprachzentrum war also intakt.

Handelte es sich um eine subkortikale sensorische Aphasie, um die reine Worttaubheit? Dass die Annahme einer solchen den beobachteten Symptomenkomplex keineswegs ganz erklärt, unterliegt keinem Zweifel, immerhin kann sie zunächst nicht ausgeschlossen werden. Erklärt wäre durch die Annahme einer reinen Worttaubheit nur die



Aufhebung des Verständnisses für gesprochene Worte, sowie der Verlust des Nachsprechens, nicht die Aufhebung des Verständnisses für geschriebene Worte und in gar keiner Weise die Aufhebung der Spontansprache. Wenn wir also das Bestehen einer subkortikalen sensorischen Störung vorläufig dahingestellt sein lassen, würden wir selbst neben einer solchen die Annahme einer transkortikalen sensorischen für notwendig halten. Jedenfalls dürfte also unser Fall zeigen, dass die Annahme einer transkortikalen Störung keine theoretische Spekulation, sondern absolute Notwendigkeit ist.

Vergleichen wir nun aber die Symptome der transkortikalen sensorischen Aphasie, wie sie Wernicke fordert, mit den in unserem Fall beobachteten, so entspricht dem Wernickeschen Bilde zwar die Aufhebung des Wortsinnverständnisses. Dagegen findet sich bei unserem Kranken über die von Wernicke geforderten Symptome hinaus erstens der Ausfall des Wortlautverständnisses und damit des Nachsprechens und zweitens der Ausfall der Spontansprache. Ausfall des Wortlautverständnisses und des Nachsprechens müsste durch eine konkomittierende subkortikale Läsion erklärt werden, Ausfall der Spontansprache als transkortikale motorische Aphasie, und wir hätten dann transkortikale motorische + transkortikale sensorische + subkortikale sensorische Aphasie.

Wir würden unter dieser Voraussetzung aus unserem Falle den Beweis dafür ableiten können, dass optisches Buchstabenzentrum, sensorisches Sprachzentrum, und motorisches Sprachzentrum unter sich verbunden, ohne Beteiligung der übrigen Rinde imstande wären eine richtige Lautsprache zu produzieren. Denn der Weg über die Begriffsrinde zum motorischen Sprachzentrum der bei der reinen transkortikalen sensorischen Aphasie ja offen ist, hier also für das Lautlesen in Anspruch genommen werden kann, wäre durch die transkortikale motorische Störung natürlich verlegt. Wie dieses Zusammenwirken im Einzelnen zu denken wäre, bleibe dahingestellt. Man könnte annehmen, dass durch die Buchstabenbilder das Wortlautbild geweckt und von da das motorische Sprachzentrum innerviert würde, oder man könnte auch an eine direkte Verbindung des motorischen mit dem optischen Buchstabenzentrum, und eine wie immer geartete Regulierung oder Kontrolle durch das assoziativ miterregte sensorische Zentrum denken. Auch so würde man freilich wohl eine Mitwirkung des sensorischen Zentrums in unserem Falle postulieren müssen. Denn es bestand keine verbale Paraphasie, weder früher noch später, wie denn schon betont war, dass auch die Möglichkeit zu lesen von dem Bestande des sensorischen Sprachzentrums abhängig ist. Optisches Buchstabenzentrum und motorisches Sprachzentrum genügen nicht um ein Wort zu produzieren, dazu ist das sensorische Sprachzentrum nötig, von dem aus das Verständnis des Wortsinns durch transkortikale Bahnen vermittelt wird.



Auch von diesem Standpunkt, der ganz auf der Wernickeschen Auffassung beruhen würde, wäre eins sehr merkwürdig in unserem Fall, die Integrität der Zahl in jeder Richtung, als lautliches schriftliches und begriffliches Symbol. Patient las Zahlen, er bezeichnete Finger der Zahl nach richtig, er las die Uhr richtig, die Zahlenreihe war die einzige, die er aufsagen konnte, von seinen Versuchen spontan zu sprechen, waren die Zahlen das einzig verständliche, und er rechnete richtig. Selbstverständlich verstand er gesprochene Zahlworte nicht und konnte sie auch nicht wiederholen. Wenn man immer zugegeben hat, dass die Zahlen eine besondere Stellung einnehmen, so zeigt unser Fall doch, dass diejenige Formulierung dieser Ausnahmestellung ungenau ist, welche die Zahlen einfach auf die Stufe von Gegenständen stellt. Die erhaltene Fähigkeit des Rechnens zeigt nur, dass das Operieren mit Zahlen der Hervorrufung des Wortlautes nicht bedarf, ebensowenig wie das Operieren mit Gegenständen. Der Sinn, der Begriff der Zahl kann also rein optisch vermittelt werden, wie der des Gegenstandes, im Unterschied von dem des Wortes. Das Zahlenschreiben könnte dem Gegenstandszeichnen gleichgesetzt werden. Beides war in unserem Falle erhalten. Aber der Gegenstand konnte in unserem Falle nicht benannt werden, wohl aber die Zahl und sogar Verhältniszahlen (Brüche).

Ehe wir der Ursache dieser Besonderheit nachgehen, noch ein Wort über das Verhalten des Kranken gegenüber Rechen- und Satzzeichen. Patient wollte in den ersten Tagen bei allen Rechenaufgaben multiplizieren, gleichgültig, ob man ein Additionszeichen oder ein Multiplikationszeichen setzte. Nur durch das Beispiel war ihm die Rechnungsart klar zu machen. Vielleicht kam das daher, dass der Kranke auch normalerweise gewohnt war das Wort „mal" oder „und" sich laut oder halblaut vorzusprechen und dieser vermittelnde Weg des Verständnisses bei ihm mit der Unmöglichkeit sie in die Lautsprache zu übertragen und mit dem Wortsinnverständnis ausfiel. Man würde dann annehmen, dass diese Zeichen bei ihm den Wert von Worten, nicht von Zahlen hätten, ebenso wie er den Sinn des Striches in „10 – 5 Uhr" nicht sprachlich ausdrücken konnte, sondern ihn einfach ausliess, dagegen natürlich sofort 10 bis 5 las, wenn bis ausgeschrieben wurde. Dass der Kranke bei der Kopie des Fragezeichens den Punkt neben den Schnörkel setzte, dürfte keine grosse Bedeutung haben. Denn das Fragezeichen ist ein, von Leuten, die wenig schreiben, sehr selten angewandtes Satzzeichen.

Wenn nun sowohl das Verständnis der Zahlen ohne die Vermittlung des Wortsinnverständnisses und die Aussprache der Zahlen auch ohne die Vermittlung der Buchstabenschrift geleistet werden konnte, so müssten wir, bleiben wir bei der Annahme einer transkortikalen motorischen Aphasie stehen, die isolierte Erhaltung gerade der für die Vermittlung der Zahlenaussprache von der Begriffsrinde zum motorischen Sprachzentrum bestimmten Bahnen, also damit besondere Bahnen für die



Aussprache der Zahlen annehmen. Ein anderer Ausweg scheint mir bei strenger Einhaltung der Wernickeschen Lehren nicht möglich.

Dieser Ausweg aber erscheint mir so bedenklich und innerlich unwahrscheinlich, dass wir einer anderen Deutung den Vorzug geben möchten, welche allerdings den Wernickeschen Lehren zum Teil zuwiderläuft. Ich würde annehmen, dass die Vermittelung des Zahlbegriffs von der Begriffsrinde auf das motorische Sprachzentrum in unserem Falle unmittelbar möglich war, während die Vermittelung des Wortes des akustischen sensorischen Sprachzentrums bedürfte.

Dieser letztere Satz stimmt also nicht mit den Anschauungen Wernickes, der vielmehr annimmt, dass die Uebertragung des Wortes vom Begriff in die Sprache direkt möglich sei, vom sensorischen Sprachzentrum aus nur kontrolliert würde. Der Ausfall der Kontrolle bedinge die verbale Paraphasie, die Wortverwechselung.

Ich bin geneigt, die Rolle, welche das sensorische Sprachzentrum beim Spontansprechen spielt, sehr viel höher einzuschätzen. Ich habe mehrere Fälle von Sprachstörung beobachtet, die ich als kortikale sensorische Aphasie auffasste (Sektionsbefunde fehlten mir[1]), die doch so gut wie gar nicht sprechen konnten, die nichts verstanden und auch nicht nachsprachen, nur ab und zu ganz vereinzelt Echolalie hatten, dabei und auch gelegentlich spontan, aber doch im Laufe einer längeren Beobachtung so viel Worte mit guter Artikulation produzierten, dass mir eben die Annahme einer motorischen Störung nicht angängig zu sein schien.

Die Selbstbeobachtung macht es mir wahrscheinlich — und eine Reihe von in der Selbstbeobachtung geübten Personen, die ich befragte, nicht alle, sind derselben Meinung, dass fast jedes gesprochene Wort, mehr oder weniger bewusst, innerlich akustisch ertönt. Bei der Paraphasie kommt sicherlich das Haftenbleiben in sehr hohem Masse inbetracht, und zwar das Haftenbleiben am Wortklangbild. Es besteht meines Erachtens eine zwangsmässige Beziehung zwischen Wortklangzentrum und motorischem Sprachzentrum. Man ist gezwungen, dasjenige auszusprechen, was im sensorischen Wortzentrum erklingt, wenigstens kann man nichts anderes als das innerlich erklingende aussprechen. Spricht man also, und es befindet sich im sensorischen Sprachzentrum ein falsches Wort in Bereitschaft, sei es, weil es haften geblieben ist, sei es, weil ein solches unter pathologischen Verhältnissen innerviert wird, so wird dieses zwangsmässig auch motorisch assoziiert. Wenn die ganze sensorische Sprachrinde ausgefallen ist, so würde nach dieser Anschauung nicht paraphasisch gesprochen zu werden brauchen. Es würden dann vielmehr sinngemäss

1) Es sind aber Fälle beschrieben, welche eine anscheinend motorische (und sensorische) Aphasie zeigten, bei Integrität wenigstens der 3. linken Frontalwindung. (P. Marie et Moutier, Société méd. des Hospitaux de Paris. 15 Fev. 1907. Souques ebenda 15. Okt. 1907.) Es ist möglich, diese Fälle als „sekundäre motorische Aphasie“ in dem obigen Sinne zu deuten, so lange wir über die Lage des motorischen Sprachzentrums noch nichts Sicheres wissen.



diejenigen Worte gesprochen werden, die der Korrektur durch das sensorische Sprachzentrum nicht bedürfen. Welche das sind, ist die Frage, die uns noch weiter beschäftigen wird. Jedenfalls muss den Beziehungen, die zwischen Begriffsrinde, sensorischem und motorischem Sprachzentrum bestehen, in dieser Richtung psychologisch nachgegangen werden. Die weitere Erkenntnis wird bis zu einem gewissen Punkte verbaut, wenn man, wie es auch Wernicke tut, von dem Worte immer als etwas fertigem spricht, was nur auf den verschiedenartigsten Wegen transportiert wird. Dass der Weg von der Begriffsrinde zum motorischen Sprachzentrum über das sensorische Sprachzentrum geht, ist durchaus noch nicht in der Annahme enthalten, dass das sensorische Sprachzentrum für die motorische Sprache des vollsinnigen Menschen notwendig sei. Wir sind auch entfernt davon, einen Weg von der Begriffsrinde zum motorischen Sprachzentrum leugnen zu wollen. Das Material aber, das die Begriffsrinde braucht, um verständliche Worte zu liefern, wird ihr erst vom sensorischen Sprachzentrum aus zugeführt. In funktioneller Hinsicht möchten wir das sensorische Sprachzentrum für die motorische Sprache für annähernd ebenso unentbehrlich halten, wie es das optische Buchstabenzentrum für das Schreiben auch nach Wernicke ist. Auch hier aber darf unseres Erachtens das Schema, in welchem der Weg vom Begriffszentrum zum motorischen Schreibzentrum nur über das optische Buchstabenzentrum geht, nur ganz bildlich aufgefasst werden. Nichts steht der Annahme im Wege, dass ein direkter Weg auch von der Begriffsrinde zum motorischen Schreibapparat existiert, dass dieser Weg aber zu nichts nütze ist, so lange der Begriffsrinde nicht das optische Material geliefert wird, nach dem sie die graphischen Schriftbilder formen kann. Wie man sich im Einzelnen diese Vorgänge assoziativer Natur vorstellen will, kann nur von psychologischen Forschungen und Erwägungen abhängen. Es scheint uns unzweifelhaft, dass in dieser einen Richtung die rein anatomisierende Art Wernickes, der die Leitungsbahnen als Schienenstränge und die Zentren als Lagerstätten für ein im Wesentlichen fertiges Material betrachtete, nicht ausreichend ist.

Wenn wir nun glauben, dass der Bestand des sensorischen Wortzentrums und sein Zusammenhang mit der Rinde von grossem Einfluss ist auf die Möglichkeit, Sprachbilder spontan motorisch zu innervieren, so wird dieser Einfluss individuell sehr verschieden sein. Der Taubstumme, der laut sprechen gelernt hat, bedarf der lautlichen Sprachbilder garnicht. Er formt die Worte nach seinen Sprachbewegungsvorstellungen, die er in ganz abnormer Weise verfeinert hat und verwertet. Andererseits ist es auch nicht bei allen Individuen so, wie wir es für unseren Fall annehmen, dass die Zahlen eine Ausnahmestellung einnehmen.

Fassen wir also den Ausfall der Spontansprache, den unser Fall zeigte, als Folge der Unterbrechung der Verbindung zwischen sensorischem Sprachzentrum und Begriffsrinde auf,



so ist er natürlich nur ein Mass für den Einfluss, den das Wortlautbild bei diesem einen Individuum normalerweise auf die Möglichkeit der motorischen Sprache hatte, und der also unseres Erachtens soweit ging, dass alle Worte mit fast alleiniger Ausnahme der Zahlworte der Mitwirkung des sensorischen Sprachzentrums bedurften. Der Fall beweist weder, dass nicht bei anderen Fällen der motorische Ausfall grösser oder geringer sein kann, noch auch, dass er nicht auch in diesem Falle hätte durch Einübung des Sprachbewegungszentrums bei den Sprachbewegungsvorstellungen bis zu einem höheren Grade hätte ausgeglichen werden können, wenn die transkortikale Isolierung des sensorischen Sprachzentrums eine vollständige geblieben wäre.

Ehe wir uns der Betrachtung der Restitution unseres Falles zuwenden, haben wir noch zu bemerken, dass der Ausfall der Spontansprache, auch von den Zahlen abgesehen, kein ganz vollständiger war, dass der Kranke vielmehr schon am dritten Tage nach der Verletzung das Wort „ja" hatte und auch einmal das Wort „wie" im Frageton herausbrachte als sinnentsprechende fragende Reaktion, wie es jemand ausspricht, der einen Satz nicht versteht. Am Tage nachher wiederholte er auf guten Tag „Tag", auf Adieu „Adieu", ferner spontan „Ich weiss auch nicht, von was es was ist", „Ich bin ja mittags eben ja ja". Sinnentsprechend und spontan „Ja ich weiss nicht" und „Ach so". Ferner sang er an demselben Tage einige Liederworte in der Melodie nach, die er ohne Melodie nicht nachsprechen konnte. Am 9. Tage sagte er zur Schwester, „Ich wollte nur sagen, dass", und verstummte dann.

Man sieht, dass die spontanen Aeusserungen des Pat. den Ansatz zu einem richtigen Sinn zeigen, dass sie aber eigentlich nur aus Füllworten bestehen, und dass der Pat. versagte, sobald es sich darum handelte, etwas Bestimmtes auszudrücken. Es ist wohl möglich, aber unerheblich, dass diese Füllworte, wie unserer Annahme nach die Zahlen, ohne Beteiligung des sensorischen Zentrums, ohne Hervorrufung des Wortlautbildes gelegentlich gefunden werden.

Wenn der Pat. in der Melodie einige Worte nachsingen konnte, die er doch nicht nachsprechen konnte, so entspricht das bekannten Erscheinungen.

Die Störungen der Schriftsprache in dieser Zeit würden als abhängig von denen der Lautsprache zu erklären sein.

Pat. schrieb kein Wort, weil er nicht das Wortklangbild hatte. Dass der eigene Name eine Ausnahme macht, ist ja sehr häufig.

Sein Verhalten gegenüber Buchstaben ist nicht ganz leicht zu deuten. Dass er in der ersten Zeit nicht lateinische Druckschrift in Kursivschrift umsetzen konnte, war bereits erwähnt, ebenso aber auch, dass er anscheinend Buchstaben der beiden Arten identifizierte. Von vornherein konnte er kopieren, und zwar nicht nur sklavisch wie ein kortikal Wort-



blinder, sondern in seiner eigenen Handschrift. Dabei verwechselte er schlecht vorgeschriebene Buchstaben, weil er sie dem Wortsinne nach nicht erraten konnte, und schrieb dafür seine eigenen Buchstaben hin. Er verfügte also über die graphische Darstellung eigener Buchstabenbilder. Ob der Pat. wusste, dass dieser Buchstabe ein a, jener ein b sei, ist nicht mit Sicherheit zu beantworten. Es wäre das wohl möglich, trotzdem er die Buchstaben nicht aus Druck in Schrift umsetzen konnte. Es las die Konsonanten vokalisiert, aber er war nicht imstande, das angefangene Alphabet mündlich oder schriftlich fortzusetzen. Aber das Alphabet ist ja sicherlich ein akustischer Besitz und der Kranke war ja überhaupt ausserstande, seinen akustischen Besitz in die Sprache umzusetzen ohne Hülfe des optischen Buchstabenapparates.

10 Tage nach dem Unfall beginnt eine neue zweite Periode des Krankheitsverlaufes, indem Pat. anfängt nachzusprechen. Dieses Nachsprechen ist aber nur möglich bei Worten bis zu zwei Silben; der Kranke spricht ebenso sinnvolle, wie sinnlose Silben lautlich ganz korrekt nach, vergisst sie aber sofort, auch dass er 3 Silben nicht nachsprechen kann, beruht offenbar darauf, dass er, während er die beiden ersten nachspricht, die dritte bereits vergessen hat. Wiederum scheint er aber die Anzahl der Silben auch bei Vorsprechen längerer Worte richtig anzudeuten. Er ist auch noch nicht imstande, auch einsilbige Worte mit dem Gegenstand zu identifizieren. Ob er das lautlich gehörte und nachgesprochene Worte mit dem laut gelesenen identifizierte, war unmöglich festzustellen, weil er die Wortlautbilder sofort wieder vergass. Die Spontansprache ist noch nicht reicher geworden.

Diese Form der Störung entspricht immer noch keinem der Wernicke-Lichtheim'schen Krankheitsbilder. Nur soviel ist wohl sicher, dass eine subkortikale Störung — mag sie nun vorher bestanden haben oder nicht — zu seiner Erklärung nicht nur nicht ausreicht, sondern garnicht mehr herangezogen werden kann. Das gesprochene Wort erregte offenbar das Wortlautbild. Das charakteristische schnelle Vergessen kann mit einer subkortikalen Läsion unmöglich etwas zu tun haben. Die Erhaltung des Nachsprechens bei aufgehobenem Wortverständnis würde jetzt dem Bilde der Lichtheim-Wernickeschen transkortikalen sensorischen Aphasie entsprechen. Die Aufhebung der Spontansprache könnte nach Wernicke nur von einer dauernden Aufhebung der transkortikalen motorischen Störung abhängig gemacht werden, während wir sie nach unserer Annahme eines zwangsmässigen assoziativen Zusammenhangs zwischen sensorischem und motorischem Sprachzentrum allein von der sensorischen Störung bei Annahme der völligen Durchgängigkeit der transkortikalen motorischen Leitung erklären können.

Das Symptom des schnellen Vergessens der Worte hat zunächst mit der generellen Merkfähigkeit garnichts zu tun. Es wurde fest-



gestellt, dass Pat. für optische Bilder eine ausgezeichnete Merkfähigkeit hatte. Nur Wortlaute konnten nicht behalten werden. Es würde wohl auch nicht viel nützen, diese Erscheinung einfach als funktionelle Schwäche des sensorischen Sprachzentrums zu bezeichnen. Wir benötigen einer schärferen Bezeichnung im psychologischen Sinne, womit über das reale anatomische Substrat noch nichts präjudiziert zu sein braucht. So kann man das Symptom dann als Zeichen einer funktionellen Schwäche und zugleich in unserem Falle einer Wiederbelebung der transkortikalen sensorischen Leitung auffassen. Das dem Kranken zugerufene Wort bahnt für einen Augenblick den Weg der transkortikalen sensorischen Leitung zur Begriffsrinde, einen Augenblick, der gerade genügt, um den Wortlaut zu identifizieren, und nun auch, da das akustische Wort innerlich erklingt, das Nachsprechen zu ermöglichen. Für den Ort dieses inneren Erklingens halte ich das sensorische Sprachzentrum. Der Impuls aber, der dazu nötig ist, um den Wortklang festzuhalten und motorisch nachzuahmen, muss m. E. von der Begriffsrinde ausgehen, mag der Weg zum motorischen Sprachzentrum nun selbständig oder als über das sensorische Sprachzentrum führend gedacht werden. Wenn wir eine zentripetale und eine zentrifugale Verbindung des sensorischen Wortzentrums mit der Begriffsrinde annehmen, so wäre für diejenigen, welche ein doppelsinniges Leitungsvermögen der Faser voraussetzen, natürlich die Annahme naheliegend, dass die Faser, welche durch den zentripetalen Reiz gebahnt ist, auch für den zentrifugalen Reiz leichter durchgängig ist, und so das Nachsprechen ermöglicht. Notwendig und beweisbar ist das nicht, für die psychologische Wertung des Vorganges des Nachsprechens gleichgiltig. Für diese scheint mir von Wichtigkeit die Folgerung, die sich aus dem Vorhergehenden ergibt, dass das Nachsprechen nicht in absolutem Gegensatz oder Unterschied zum Spontansprechen steht, sondern nur als die geringste Leistung des Spontansprechens angesehen werden darf. Das Nachsprechen ist ein willkürlicher Akt, wie die eigentliche Spontansprache, aber spontan kann — mit wenigen erwähnten Ausnahmen — nur gesprochen werden, was innerlich erklingt, bzw. was willkürlich zum Erklingen gebracht werden kann. In dem Stadium der Restitution unseres Falles, das uns jetzt beschäftigt, sind nun erst zwei Silben, die dem sensorischen Sprachzentrum eben zugeführt sind, zum Erklingen zu bringen, dann versagt die transkortikale sensorische Leitung wieder. Wartet der Kranke mit dem willkürlichen Impuls zum Nachsprechen auch nur einige Sekunden, so ist die transkortikale sensorische Leitung wieder versperrt, er muss also sehr schnell nachsprechen. Ich meine, dass auch eine oberflächliche Erwägung über den psychologischen Vorgang des Nachsprechens den spontanen Faktor dabei erkennen lässt; als anatomisches Substrat derselben brauchen wir nach unserer Auffassung ein Minimum einer transkortikalen sensorischen Leitung. Insofern wäre also eine ge-



ringe Korrektur an dem Schema anzubringen, welches die Bahn vom sensorischen zum motorischen Sprachzentrum als die Bahn des Nachsprechens bezeichnet. Ist diese Bahn und die beiden Zentren von der Begriffsrinde gänzlich abgeschnitten, so ist unserer Meinung nach Nachsprechen ebenso unmöglich, wie Spontansprechen. Allenfalls könnte man geneigt sein, ihr die Echolalie zuzutrauen, aber unter diesem Namen verbergen sich eine Reihe ganz verschiedenartiger Störungen, so psychische, ferner durch Haftenbleiben zu erklärende, und endlich das Wiederholen des Gehörten in Frageform, das nur ein Nachsprechen mit dem Ausdruck des Nichtverstandenhabens ist, und in welchem wiederum das spontane Element nicht zu verkennen ist. Wir glauben nicht, dass die echte Echolalie ohne psychische Störungen zu Stande kommt. Keineswegs ist sie an die Isolierung der Bahn vom sensorischen zum motorischen Sprachzentrum gesetzmässig gebunden.

Wir haben den Verlust der Spontansprache bei Erhaltung des Nachsprechens in Zusammenhang gebracht mit der verminderten Merkfähigkeit für Worte und haben die Merkfähigkeit selbst als eine Leistung der transkortikalen sensorischen Leitung in Anspruch genommen. Sie ist geradezu als ein Reagens auf transkortikale Störungen zu verwerten, die ja sehr häufig andere Sprachstörungen komplizieren. So finden wir auch bei einzelnen Autoren die Angabe, dass längere Sätze nicht mehr nachgesprochen werden konnten, während die Wiederholung kurzer Worte gelang. P. Marie hat besonders auf diese Untersuchungsart hingewiesen. Er hat dieselbe auch dadurch ergänzt, dass er den Kranken kürzere oder längere Aufforderungen gab. Wenn er aus der Tatsache, dass Aphasische oft kompliziertere Aufforderungen nicht richtig befolgen, auf einen Intelligenzdefekt schliesst, so möchten wir sie eben aus der Schädigung der ganz spezifischen verbalen Merkfähigkeit erklären. Alle solche Fälle wären wir nun geneigt, als mehr oder minder ausgeprägte transkortikale Störungen aufzufassen, und wir möchten als typische Untersuchungsmethoden bei Aphasischen nicht nur die Wiederholung mehr oder weniger langer Worte und Silben, sondern auch die Messung der Dauer des Merkens von Silben (getrennt sinnlosen und sinnvollen) empfehlen.

Man könnte es auffallend finden, dass unser Kranker nicht sofort das Wortklangbild mit dem Gegenstandsbegriff identifizierte, als er nachsprechen konnte, wenn wir doch für das letztere eine gewisse Mitwirkung der Begriffsrinde postulieren. Man wird aber auch hier berücksichtigen müssen, dass die Identifizierung des Wortklanges mit dem Begriff ein psychologischer Vorgang von erheblicher Schwierigkeit ist, der vielleicht ein öfteres Hin und Her auf der Leitung vom sensorischen Sprachzentrum zur Rinde und umgekehrt erfordert, und in unserem Falle zunächst darum nicht ausgeführt werden konnte, weil die Leitung nur auf zu kurze Zeit gebahnt blieb. Auch der funktionelle Vorgang



dieser sekundären Identifikation Wernickes wird durch das Wernicke-Lichtheimsche Schema ganz ungebührlich verdeckt.

Am fünfzehnten Tage nach der Verletzung beginnt nun die dritte Periode in dem Krankheitsverlauf, die Wiedererlangung des Wortverständnisses und zu gleicher Zeit die der spontanen Wortfindung. Wir beziehen, wie nach dem Vorhergehenden natürlich, diesen Fortschritt auf eine weitere Verbesserung der transkortikalen sensorischen Leitung, die erstens die Identifizierung gehörter Worte mit den Begriffen, und zweitens die willkürliche Innervierung der Wortklangbilder gestattete. Dabei brauchte durchaus nicht jedes Wort durch Vorsprechen erweckt zu werden, sondern der Kranke war sofort imstande selbständig eine ganze Reihe von Worten zu finden. Verbale Paraphasien kamen dabei nicht vor. Das beweist also, dass die Wortklangbilder mindestens zum grossen Teil vorhanden waren, wie wir von vornherein aus der Möglichkeit des lauten und korrekten Lesens geschlossen hatten, dass sie nur nicht willkürlich von der Rinde aus zu erwecken waren. Mit dem Augenblick und in dem Masse, als der Patient den Wortsinn akustisch verstand, konnte er nunmehr auch mit Verständnis lesen.

Dem Sprachverständnis (in gleicher Weise für Gesprochenes wie Gelesenes) waren nun zunächst durch die mangelhafte Merkfähigkeit enge Grenzen gesetzt. Der Kranke erfasste so den Sinn eines Wortes „Zunge“ und zeigte die Zunge, während ihn die Ergänzung „Zeigen Sie die Zunge“ völlig ratlos machte. Das eine Wort „Zunge“ ergänzte er dem Sinne nach. Den Worten nach den Sinn eines noch so kurzen Satzes zu konstruieren, war ihm unmöglich, wofür sich in der Krankengeschichte ja noch einige Beispiele finden. Auch das ist eine Leistung der transkortikal sensorischen Bahn, die mindestens zum grössten Teil abhängig ist von der spezifischen Wortmerkfähigkeit. Die Ergänzung des Sinnes zu einem kurzen Wort aber kann die Begriffsrinde allein leisten.

Die Verminderung der akustischen Merkfähigkeit für Worte hatte nun auch ganz charakteristische Folgen für die Schriftsprache. Dass der Kranke Gelesenes in gleichem Masse verstand und nicht verstand wie Gesprochenes, war bereits erwähnt. Auch gelesene Worte bedürfen zum Verständnis eben der sekundären Identifikation vom sensorisch-akustischen Sprachzentrum aus. Wiederholtes Lesen desselben Satzes verbesserte übrigens das Verständnis.

Für das Schreiben hatte die verminderte Merkfähigkeit in ihrem höchsten Grade die Folge, dass der Kranke, nachdem er den ersten Buchstaben geschrieben hatte, das Wort vergessen hatte und es ihm wiederholt werden musste. Er versuchte so auf Diktat zu schreiben, als er den Wortsinn noch nicht hatte. Auch später schrieb der Kranke offenbar zum Teil nicht nach dem Wortsinn, sondern nach dem Wortlaut, was sich in der falschen Orthographie zeigte, die meist dann richtig wurde, wenn er den Wortsinn erworben hatte. Ein leichter Grad

von Agraphie war übrigens vorhanden, wie aus der Krankengeschichte hervorgeht. Pat. fand auch in einem späteren Stadium insbesondere einige grosse lateinische Buchstaben nicht und setzte falsche. Aber diese Störung war so geringfügig, dass sie die Beurteilung des Falles nicht wesentlich berühren kann.

In der fortschreitenden Restitution traten neue Momente kaum hervor. Die Merkfähigkeit für vorgesprochene Worte besserte sich fast silbenweise und recht langsam. Zu erwähnen ist vielleicht noch, dass der Faktor der Aufmerksamkeit beim Nachsprechen längerer Sätze insofern sich bemerkbar machte, als häufig nur die hervorstechenden Worte, insbesondere die Substantiva behalten und nachgesprochen wurden. während beim spontanen Sprechen gerade die Hauptworte und die Eigennamen, wie ja meist bei den amnestischen Formen der Aphasie, schwer gefunden wurden.

Leider konnten wir den Kranken nur etwa 5 Wochen im Krankenhaus halten und haben ihn später nur noch einmal nach einer weiteren Woche gesehen. Es ist anzunehmen, dass der Zustand sich noch erheblich gebessert hat. Der Pat. wollte die Arbeit wieder aufnehmen und glaubte, sich mit seiner Sprache durchhelfen zu können. Diese war schliesslich auf folgendem Standpunkt:

Pat. las wie von Anfang an alles laut und der buchstäblichen Zusammensetzung nach korrekt. Immer noch verstand er nicht alles, was er las; sowohl den Sinn einzelner Worte, wie den ganzer Sätze fasste er häufig nicht auf. Das Verständnis von Sätzen, wenn sie auch aus dem Pat. sinnbekannten Silben und Worten bestanden, war beschränkt durch den Grad der spezifischen Merkfähigkeit für Worte. Durch wiederholtes leises (oder lautes) Lesen des Satzes konnte er in diesem Fall das Verständnis verbessern. Seltenere Worte wurden aber auch unabhängig von der Merkfähigkeit noch nicht identifiziert. Es war dann dem Pat. der Sinn dieser seltenen Worte durch eine umschreibende Erklärung häufig ins Gedächtnis zurückzurufen. Im übrigen hatte sich das Wortverständnis für Gelesenes wesentlich gebessert. Denn der Pat. las viele Worte mit richtiger Betonung, die er früher mit falscher gelesen hatte.

Das Nachsprechen gelang bis zu einer gewissen Reihe von Silben, entsprechend der noch immer verminderten spezifischen Merkfähigkeit für Worte. Es bestanden hier ähnliche Verhältnisse wie beim Lesen.

Das Verständnis für Gesprochenes war ebenfalls beschränkt und blieb noch hinter der Möglichkeit, nachzusprechen, zurück, aus den gleichen Gründen, aus denen das Verständnis für Gelesenes beschränkt war.

In der Spontansprache zeigte sich noch eine erhebliche Schwierigkeit der Wortfindung — sicherlich fehlten noch eine Reihe von Worten, die der Kranke früher besessen hatte, ganz; andere wurden schwerer gefunden, obwohl Pat. beim Hören der Worte sie identifizierte und dann



als diejenigen erkannte, die er hatte sagen wollen. Es ist diese letztere ja eine bekannte Art der erschwerten Wortfindung, deren Erklärung ja keine Schwierigkeiten bietet, die ja in geringem Grade bei jedem normalen Menschen, insbesondere bei Erlernung einer fremden Sprache zur Beobachtung kommt. In der Tat bietet unser Kranke in vieler Hinsicht eine weitgehende Analogie mit einem Menschen, der eine fremde Sprache erlernt.

Was die Schrift anlangt, so war das Kopieren ja von vornherein erhalten gewesen. Diktat und Spontanschreiben folgten, wie erwähnt, ganz den Störungen des Nachsprechens und Spontansprechens.

Nach dieser Analyse kommen wir nun noch einmal auf die Benennung der von uns beobachteten Sprachstörung in lokalisatorischem Sinne zurück. Wir hatten bereits ausgeführt, dass sie in strenger Anlehnung an das Wernicke-Lichtheimsche Schema als transkortikale motorische + subkortikale sensorische + transkortikale sensorische Aphasie hätte bezeichnet werden müssen, wobei dann der transkortikale motorische Weg für die Zahlen und vielleicht einige wenige Worte isoliert erhalten geblieben sein musste. Von dieser Schwierigkeit ausgehend hatten wir zunächst die Annahme begründet, dass eine transkortikale motorische Störung hier überhaupt nicht vorliege, und wenn wir uns an unsere weiteren Ausführungen erinnern, nach welchen die völlige Absperrung des sensorischen Sprachzentrums von der Begriffsrinde das Nachsprechen entgegen dem Schema unmöglich machen würde, brauchen wir auch eine subkortikale Störung nicht mehr anzunehmen, sondern diagnostizieren nichts weiter als eine anfangs vollständige und sich dann allmählich restituierende transkortikale sensorische Aphasie.

Von den Folgerungen, die wir für den Sprachvorgang gezogen haben, wären noch einmal folgende hervorzuheben:

Die schematische Darstellung der Leitungswege für den Sprachvorgang, wie sie in dem Wernicke-Lichtheimschen Schema gegeben ist, muss durch die funktionelle Analyse ergänzt werden. Diese führt zunächst darauf, dass die alleinige Erhaltung der Bahn von der Begriffsrinde für die spontane Sprache nur einen sehr beschränkten Wert hat, weil die Hervorrufung des Wortklangbildes und dessen assoziative Verbindung mit dem Wortbewegungsbild dazu erforderlich ist und diese im Wesentlichen nur durch die transkortikale sensorische Verbindung ermöglicht wird. Die isolierte Leistung der Bahn von der Begriffsrinde zum motorischen Sprachzentrum ist allerdings individuell sehr verschieden und kann durch eine besondere Dressur, wie sie bei Taubstummen geübt wird, sehr vervollkommnet werden. In unserem Falle konnten wahrscheinlich auf diesem Wege nur die Zahlen und einige Füllworte vernehmlich gesprochen wurden. Es schien auch, dass eine Reihe von Wortbildern der Zahl der Silben nach auf dem transkortikalen motorischen Wege richtig innerviert wurden.



Das Nachsprechen ist nur als die niederste Stufe des Spontansprechens aufzufassen, nicht diesem als besondere Leistung gegenüber zu stellen. Es bedarf einer wenn auch minimalen transkortikalen sensorischen Leitung und geht mit deren völliger Unterbrechung verloren.

Die Merkfähigkeit für Worte und die Wortfindung ist gebunden an die transkortikalen sensorischen Bahnen. Die Merkfähigkeit für Worte ist in Fällen von Aphasie zu prüfen.

Die völlige Aufhebung der transkortikalen sensorischen Leitung lässt das Lautlesen intakt, hebt jedoch das Verständnis für das Gelesene auf. Daraus folgt, in Uebereinstimmung mit der Meinung einer Reihe von Autoren, besonders der Wernickes, dass das Verständnis für Gelesenes nicht direkt von dem optischen Buchstabenzentrum aus bewirkt wird, sondern der Vermittelung des sensorischen Sprachzentrums und seiner transkortikalen Verbindung bedarf, während für das verständnislose, aber lautlich richtige Lesen die assoziative Verbindung des optischen Buchstabenzentrums mit dem sensorischen und motorischen Sprachzentrum genügt, und nur die Integrität der transkortikalen motorischen, vielleicht auch die der transkortikalen optischen (Buchstaben-) Bahn erforderlich ist.

Die amnestische Aphasie muss in die Gruppe der kortikalen und der transkortikalen sensorischen Aphasien aufgelöst werden.

Zum Schluss noch eine Bemerkung prinzieller Art: Als ich über den berichteten Fall vortrug, wurden mir unter anderen zwei Einwürfe gemacht. Der eine, man könne den Fall nicht verwerten, weil kein Sektionsbefund da sei, der andere, man könne den Fall nicht verwerten, weil der Ausfall kein konstanter, sondern ein rückbildungsfähiger gewesen sei. Die beiden Einwände beruhen auf der gleichen Ueberschätzung des anatomischen Befundes für das Problem von der Funktion der Sprache, mit dem allein wir uns hier beschäftigt haben. Was würde uns denn ein anatomischer Befund nützen, angenommen selbst, der Ausfall wäre ein dauernder (wobei man wieder nicht weiss, was dauernd ist, da wesentliche Rückbildungen zerebraler Störungen noch nach 8 und 10 Jahren beobachtet worden sind)! Zunächst würde man doch voraussetzen müssen, dass wir über die Lage des „motorischen Sprachzentrums“ und des „sensorischen Sprachzentrums“ etwas wissen. Gezeigt zu haben, dass das nicht der Fall ist, ist das grosse Verdienst der jüngsten viel besprochenen Aufsätze P. Maries[1]). Aber selbst wenn wir mehr wüssten, ist die Lehre von der Sprache als Funktion, d. h. die Psychologie und die Psychopathologie des Sprachvorganges im Prinzip unabhängig davon, ob jemals die Sektion eines Aphasischen gemacht worden sei oder nicht.

1) Ihr Mangel ist wiederum die Verquickung zwischen praktischer anatomischer Lokalisation mit der Betrachtung der Sprache als Funktion.



Der physiologisch-psychologische Teil der Lehre beruht nur auf dem Grundsatz, dass der zentrale Sprachvorgang, wie ein jeder physiologische und ebenso jeder psychologische Vorgang ein Bewegungsvorgang ist, als welcher er an irgend ein bestimmtes anatomisches Substrat gebunden sein muss, da Bewegungsvorgänge im absolut leeren Raum nicht denkbar sind. In der Lage, dass sie durch die Anatomie in keiner Weise unterstützt oder behindert wird, befindet sich ja der bei weitem grösste Teil der experimentellen Psychologie und der Psychiatrie, und trotzdem ist die experimentelle Psychologie eine exakte Wissenschaft. Denn die ganze Unterstützung, die die Anatomie der Lehre von der Funktion leisten kann, ist die praktische Lokalisation. Eine Funktion zu „erklären", wie manchmal Anatomen wollen, dazu hat die Anatomie schlechterdings keine Berechtigung und kein Mittel. Von den verschiedenen möglichen Arten, den Sprachvorgang zu betrachten, erscheint die von Wernicke eingeführte bequem und erlaubt. Das Wernicke-Lichtheimsche Schema bezeichnet jedenfalls aber zunächst nur eine Abstraktion für die Deutung der Funktion. Wenn es auch einmal mit der Lehre von der praktischen Lokalisation in Uebereinstimmung gebracht werden kann, desto besser, aber sein Wert für die psychologische Betrachtung wird dadurch nicht erhöht werden.

Gegen diesen Standpunkt kann man einwenden: „Wo bleibt denn da der ganze Unterschied zwischen organischen und funktionellen Störungen?" Kommen wir nicht in Gefahr, etwa echt aphasische Störungen mit aphasieähnlichen hysterischen Symptomen gleichzustellen? Dieser Einwand ist unberechtigt. Denn erstens zweifelt doch heute wohl kein ernsthafter Forscher mehr daran, dass auch den sogenannten funktionellen Störungen die Störung eines materiellen Substrates zugrunde liegen muss, und die Unterschiede und der Uebergang von den oberflächlichen zu den tiefgreifenden Störungen müssten klinisch auch dann festgehalten und erforscht werden, wenn wir überhaupt etwa nicht in der Lage wären, Sektionen zu machen. Tatsächlich ist das ja auch praktisch notwendig, da sich ja in einer grossen Anzahl von Fällen hysterische Symptome den organischen auflagern, die wir nur durch klinische Erfahrung und klinischen Takt von einander sondern können. Wir können bei der Sektion doch nur sehen, ob ein grober Herd da war, nicht ob alle Symptome durch ihn bedingt waren. Wir sprechen ja auch in der Psychiatrie noch alle Tage von oberflächlichen und von tiefgreifenden Störungen, rein klinisch, auch dann, wenn wir weder für die einen noch für die anderen eine anatomisch nachweisbare Schädigung verantwortlich machen können. Wo wir, wie in der Lehre von der Sprache, häufig grob anatomische Läsionen als Ursache der Sprachstörung finden, da sind uns diese als Bestätigung unseres klinischen Schlusses, dass es sich um eine sehr grobe, sehr tiefgehende Störung



gehandelt haben muss, natürlich sehr erwünscht, vorausgesetzt natürlich, dass diese anatomischen Befunde mit der nötigen Besonnenheit erhoben und gedeutet werden. Aber es dürfte doch klar sein, dass es für die Physiopsychologie des Sprachvorganges ganz irrelevant sein muss, ob das motorische Sprachzentrum 2 cm mehr oder weniger nach vorn liegt, oder ob ein Teil des Schläfenlappens oder der ganze das sensorische Sprachzentrum darstellt. Es ist ganz merkwürdig, wie gerade diese letzteren Probleme der praktischen Lokalisation, die doch etwas Trockenes an sich haben, und die natürlich nur durch eine Verbindung klinischer Beobachtung mit genauester anatomischer Untersuchung gefördert werden können, in den Vordergrund getreten sind vor der rein klinisch-pathologischen Betrachtung der Funktion. Gewiss, ein Aphasiefall ohne Sektionsbefund hat für die praktische Lokalisation keinen Wert, für die Pathologie, und gerade für jenes höchste Problem, die Aufhebung des Unterschiedes von Gehirn- und Geisteskrankheiten, die Ueberführung der einen in die anderen, kann er wohl von Wert sein. So glaubte ich auch den berichteten Fall mitteilen zu dürfen.[1])

Herrn Dr. A. Neumann, Direktor der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Friedrichshain, der mir Gelegenheit gab, den berichteten Fall zu verfolgen, bin ich zu grossem Dank verpflichtet.

1) Dieser Aufsatz wurde bis auf wenige Bemerkungen niedergeschrieben, ehe ich in meinem Buch „Die Funktionen des zentralen Nervensystems" (Jena 1907) eine zusammenfassende Darstellung der Aphasie gab. In dem betreffenden Kapitel finden sich einige der hier gegebenen Betrachtungen neben weiteren in grösserem Zusammenhang. Ich wollte trotzdem hier die Darstellung eines Einzelfalles und an der Hand desselben ohne den Zwang der lehrbuchmässigen Kürze eine genauere Begründung einiger der dort gegebenen Ansichten geben.



XIX.

Ueber den Einfluss der Sitzbäder auf die Blutverteilung im menschlichen Körper.

Von

Dr. **Oskar Bruns,**

Oberarzt der medizinischen Klinik in Düsseldorf.

(Hierzu Tafel II u. III.)

Schon in der ersten Auflage seiner „Hydrotherapie auf physiologischer und klinischer Grundlage“[1]) beschäftigt sich Winternitz eingehend mit der Wirkung kalter und warmer Sitzbäder auf die Blutverteilung im menschlichen Körper an der Hand plethysmographischer Versuche. Beim kalten Sitzbad (8°) fand er eine Volumenzunahme am Arm und schloss daraus, dass es „vorzüglich die Gefässe der Unterleibsorgane sind, die zur Kontraktion gebracht werden, dass es vorzugsweise die Bauchorgane sind, zu denen die Blutzufuhr verringert, aus welchen das Blut verdrängt wird“. Beim warmen (35°) Sitzbad fand er eine Reduktion des Armvolumens und schloss daraus auf eine Erweiterung der Gefässe der Bauchorgane und entsprechend auf eine vermehrte Blutzufuhr dorthin, die kompensiert wurde durch eine verringerte Blutströmung nach anderen Körperpartien.

Inzwischen wurde die Technik der Plethysmographie durch Otfried Müller sehr wesentlich verbessert. Seinen Untersuchungen „Ueber die Blutverteilung im menschlichen Körper unter dem Einfluss thermischer Reize“[2]) verdanken wir eine Bestätigung der Lehre vom Antagonismus der äusseren und inneren Gefässe auch beim Menschen, sowie die Erkenntnis, dass auf thermische Reize die gesamte Peripherie des Körpers in gleichem Sinne reagiert, indem Kaltreize eine Verengerung, Warmreize eine Erweiterung der peripheren Gefässe bewirken.

Trotzdem beharrt Winternitz in seiner neuen Abhandlung: Von „physiologischen Grundlagen der Hydro- und Thermotherapie“[3]) auf

1) Winternitz: Die Hydrotherapie auf physiologischer und klinischer Grundlage. Wien 1877.

2) Otfried Müller. Naumburg 1905.

3) Winternitz, Enke, Stuttgart. 1906.



seinem früheren Standpunkt. Er bekräftigt diesen durch dieselben Kurven, welche er vor 40 Jahren veröffentlichte.

Zur Klärung dieser Kontroverse habe ich auf Anregung Otfried Müllers mittelst der modernen Technik der Plethysmographie[1]) umfangreiche Versuche angestellt.

Bezüglich der Versuchsanordnung und der Deutung der plethysmographischen Kurven sei speziell Winternitz gegenüber Folgendes betont. Nur wenn die Atemschwankungen, die Pulse und möglichst auch die Undulationen auf der Kurve deutlich zum Ausdruck kommen, hat man die Garantie, dass die Volumschwankungen des betreffenden Gliedes exakt registriert werden. Die Wahl der Versuchspersonen ist nicht gleichgültig. Leicht irritierbare Menschen sind auszuschliessen, da psychische Einflüsse, Lust- oder Unlustgefühle, z. B.[2]) die Furcht vor dem kalten Wasser, unkontrollierbare Volumschwankungen hervorrufen. Aber auch bei gleichmütigen Versuchspersonen sind Vorversuche nötig, damit der Gang der Untersuchungen ihnen nichts Neues mehr bietet. Während der Versuche ist darauf zu achten, dass der Badende in seiner Teilnahmlosigkeit in keiner Weise gestört wird. Ferner müssen die Bäder immer zur selben Tageszeit gegeben werden und muss die Temperatur des Raumes gleichmässig bleiben, damit die Reaktionen nicht verschieden stark ausfallen. Eine venöse Stauung in dem im Plethysmograph befindlichen Glied ist streng zu vermeiden. Ferner ist der mechanische und der eventl. Schmerzreiz bei der Wasserapplikation möglichst zu vermindern, indem man das Wasser niemals direkt auf den Körper ausgiesst. Bei meinen Vorversuchen hatte ich die Erfahrung gemacht, dass bei Warmreizen die Kurve so lange horizontal verlief und manchmal sogar sich senkte, als das Wasser auf den Körper ausgegossen wurde, und erst nachher zu steigen anfing, als der mechanische Reiz aufhörte. Das Wasser muss ausserdem bei allen Versuchen stets gleich schnell eingegossen werden. Aus alledem erhellt, dass man die Versuche an einer Reihe von Personen und möglichst zahlreich vornehmen muss, um sichere Resultate zu bekommen. Ferner, dass man sich hüten muss, aus kleinen kurzdauernden Anstiegen oder Senkungen der Kurve irgendwelche Schlüsse zu ziehen.

Ich habe also unter all den eben genannten Kautelen an 5 völlig gesunden Personen Versuche angestellt, indem der Plethysmograph am Arm oder die Plethysmographen an Arm und Bein gleichzeitig angebracht waren, während die Person in der trockenen Sitzbadewanne sass. Das Wasser wurde dann in die Wanne gegossen, tunlichst nicht direkt auf den Körper. Die Bäder mit den Temperaturen unter dem Indifferenzpunkt wurden gegeben zwischen 34°—25° und 12°—6° C, über dem

1) Otfried Müller, Archiv für Anatomie und Physiol. 1904.

2) Berger, Ueb. d. körperlich. Aeusserungen psychisch. Zustände. Jena. 1904.



Indifferenzpunkt zwischen 35° und 40° C. Die Hitze der Bäder über 40° C ruft Schmerz hervor und dadurch Gefässkontraktion.

In Kurve I haben wir die Wirkung eines Sitzbades von 6° C auf das Volumen des rechten Unterarms. Wir sehen eine zuerst horizontal verlaufende Kurve, auf der sich Pulse, Atemschwankungen und Undulationen ausprägen. Entsprechend der auf der Zeitschreibung angebrachten Marke wurde das Wasser eingegossen und nun sehen wir, wie die Kurve plötzlich ganz bedeutend sinkt, wie die Pulse kleiner und weniger frequent werden. 1 1/2 Minuten nach Beginn des Bades ist das Maximum der Senkung der Kurve erreicht, was einem Verlust von 20 ccm (= 1,8 pCt.) des Vorderarmvolumens entspricht. Ganz allmählich steigt dann die Kurve wieder an. Nach 5 Minuten hat sie wieder eine gewisse Höhe erreicht, die der „Reaktion“ auf den Kaltreiz entspricht. Diese Reaktion dauert 3 Minuten. Während dieser Zeit sind auch die Pulse wieder etwas grösser geworden. Nun aber sinkt die Kurve bis zum Ende des 10 Minuten langen Bades unter Abnahme der Pulsgrösse.

Kurve II zeigt im Gegensatz dazu die Wirkung eines Sitzbades von 40° C auf das Armvolumen. Die Kurve verläuft horizontal, bis das warme Wasser eingegossen wird. Nunmehr beginnt sie nach einer geringfügigen, durch die sensible Reizung seitens des einfliessenden Wassers veranlassten Senkung mächtig zu steigen. Nach 2 Minuten ist der höchste Punkt erreicht, entsprechend einer Volumenzunahme des Vorderarms um 15 ccm = 1,2 pCt. Auch die Pulse sind bedeutend grösser geworden. Auf der einmal erreichten Höhe bleibt die Kurve bis zum Ende des Bades nach 20 Minuten.

Kurve III zeigt die charakteristischen Volumenschwankungen von Arm und Bein während eines kalten Sitzbades von 10° C. Die Ungleichheit des Eintritts der Reaktion an den verschiedenen Gliedern ist nur scheinbar. Man kann die zur Tintenschreibung verwendeten Pfeifchen nicht senkrecht übereinander stellen, weil sie sich sonst bei Kreuzung der Kurven verhaken würden. Es tritt vielmehr die Reaktion an Arm und Bein gleichzeitig ein. Wir sehen auch hier einen prompten Abfall der Kurven und ein Kleinerwerden der Pulse im Moment des Beginns des Bades. Am Arm erreicht die Senkung der Kurve nach knapp einer Minute ihren tiefsten Punkt mit — 7 ccm = 0,6 pCt. des Volumens des Vorderarms; die Kurve des Beins dagegen erst nach 3 3/4 Minuten mit — 20 ccm = 0,55 pCt. des Volumens des Unterschenkels. Die Kurven bleiben während der 10 Minuten langen Dauer des Bades tief.

Ebenso zeigt Kurve IV ein bedeutendes anhaltendes Steigen der Kurven von Arm und Bein und ein Grösserwerden der Pulse. Während des 10 Minuten langen Bades von 39° C blieben die Kurven auf derselben Höhe und die Pulse gross. Die stärkste Volumenzunahme des Unterschenkels war nach 4 Minuten erreicht und betrug 32 ccm



= 0,85 pCt. Am Arme wurde das Maximum mit 5 ccm = 0,3 pCt. des Volumens des Vorderarmes nach nahezu 5 Minuten erreicht.

Das Ergebnis dieser 4 Versuche ist also eine Volumenverminderung von Arm und Bein bei Kaltreiz, eine Volumenvermehrung der Extremitäten bei Warmreiz, welche der Temperatur des jeweiligen thermischen Reizes proportional sind und mit diesem einsetzen. Bis zum Schluss des Bades nach 10—22 Minuten bleiben diese Schwankungen unausgeglichen bestehen. Dasselbe Resultat habe ich in 28 weiteren, an 5 gesunden Personen vorgenommenen Versuchen feststellen können.

Daraus erhellt in erster Linie, dass das Sitzbad nicht anders wirkt als andere periphere thermische Reize. Weiterhin bestätigt es die Untersuchungen Otfried Müllers und das von ihm gefundene Gesetz: „Bei der Kaltreizung einer beliebigen Stelle der Körperoberfläche tritt — genügende Stärke des Reizes vorausgesetzt — eine Kontraktion sämtlicher Hautgefässe und, an den Extremitäten nachweislich, in der übrigen Peripherie höchst wahrscheinlich, auch der Muskelgefässe ein. Bei Warmreizung ist das Umgekehrte der Fall. Mit anderen Worten: Die ganze Peripherie reagiert auf thermische Reize im gleichen Sinne."

Meine Versuchsergebnisse sprechen somit mit grosser Bestimmtheit gegen die Winternitzsche Lehre, dass durch den Reiz eines kalten Sitzbades das Blut aus den Unterleibsorganen in andere Körperpartieen, speziell auch in die oberen Extremitäten gedrängt wird, bzw. dass unter dem Einfluss eines warmen Sitzbades Blut aus der Peripherie, speziell aus den oberen Extremitäten, nach den Unterleibsorganen abfliesst.

Bei einigen meiner Versuche wurden zur Kontrolle auch fortlaufende Blutdruckmessungen angestellt. Dieselben ergaben, wie zu erwarten war, dass bei kalten Sitzbädern eine bis zum Ende des Bades andauernde Blutdrucksteigerung eintritt, während bei warmen Bädern der Druck eine sinkende Tendenz zeigte. Irgendwelche bindenden Schlüsse auf das Verhalten der Gefässgebiete im Körperinnern lassen sich bei dem derzeitigen Stand unserer Kenntnisse aus diesen Resultaten nicht ziehen. Solche liessen sich von allen bestehenden Methoden beim Menschen nur von der Partialwägung erwarten und diese ist aus technischen Gründen bei derartigen Bädern nicht anwendbar.

Bleiben wir also auch durch die hier angewandten plethysmographischen Untersuchungen und durch die Blutdruckmessung über den Zustand der Splanchnikusgefässe unorientiert, so erhalten wir doch über das Verhalten der peripheren Gefässgebiete sicheren und massgebenden Aufschluss. Und das ist einstweilen wichtig genug, denn es kann für die Indikationsstellung nicht gleichgültig sein, ob wir mit einem kalten Sitzbad das Blut aus den Unterleibsgefässen in die peripheren Teile zu treiben glauben oder ob wir annehmen, dass ein solches Bad die Gefässe der Körperperipherie zur Kontraktion bringt, während die inneren Gefäss-

gebiete sich wahrscheinlich kompensatorisch erweitern. Ebenso ist es für die Praxis nicht ohne Belang, dass ein warmes Sitzbad die Gefässe der Körperperipherie tatsächlich erweitert und dass höchstwahrscheinlich diese Vermehrung der Blutzufuhr nach den oberflächlichen Teilen durch eine Verminderung des Blutgehaltes im Körperinnern kompensiert wird.

Dabei darf nicht ausser Acht gelassen werden, dass unter den Gefässen im Körperinnern hier im Wesentlichen diejenigen des Darmes zu verstehen sind. Die Gefässe des Genitalapparates unterstehen nicht der Herrschaft des Splanchnikus und auch die von diesen Nerven abhängigen Gefässe der Nieren zeigen, wie die Versuche von Schlayer und Hedinger[1]) erweisen, sehr häufig ein Verhalten, das zu dem der Darmgefässe im Gegensatz steht. Soll hier völlige Gewissheit geschafft werden, so muss im Tierversuch bei Applikation entsprechender Bäder gleichzeitig die Plethysmographie einer Extremität und eines Darmkonvolutes vorgenommen werden. Dabei wird sich zeigen, ob der mit grösster Wahrscheinlichkeit vermutete Antagonismus der äusseren und inneren Gefässgebiete bei warmen und kalten Bädern tatsächlich besteht. Solange derartige Untersuchungen ausstehen, lassen sich nur die peripheren Gefässgebiete massgebend beurteilen. Diese aber verhalten sich bei Sitzbädern anders, als Winternitz immer wieder lehrt.

---

1) Schlayer und Hedinger, Deutsches Archiv f. klin. Medizin. 1907.

XX.

Ueber die Rückstauung bei Kaltreizen.

Von

Dr. **Oskar Bruns,**

Oberarzt der medizinischen Klinik zu Düsseldorf.

(Hierzu Tafel IV.)

Vor 40 Jahren stellte Winternitz, der Begründer der wissenschaftlichen Hydrotherapie, die These der kollateralen Hyperämie bzw. Rückstauung auf. Er und seine Schüler haben diese Anschauung bis in die neueste Zeit[1]) verfochten. Winternitz wies nämlich nach, dass nach Kälteapplikation auf den Oberarm neben der Kontraktion der peripher von der Reizstelle gelegenen Gefässe eine, allerdings höchst unbedeutende Temperatursteigerung von 0,2° in der Achselhöhle eintrat. Er folgerte daraus, dass die Gefässkontraktion an der Reizstelle ein Strömungshindernis bilde und das durch diese „Stenose" unter hohen Druck versetzte zuströmende Blut zwinge, in die erweiterten Kollateralbahnen auszuweichen. Durch diese kollaterale oder „Rückstauungs"-Hyperämie entstehe die Temperaturzunahme zentral von der Reizstelle.

Inzwischen haben die Arbeiten Otfried Müllers unsere Kenntnis von der Wirkung hydriatischer Eingriffe auf die Blutverteilung wesentlich vertieft. Und so ist es speziell ein von ihm gefundenes Gesetz[2]), das sich mit der oben zitierten Auffassung von Winternitz nicht zusammenreimen lässt: Die Kälte und Wärme wirken von jeder Stelle der Körperoberfläche aus gleichsinnig auf die Gefässe der Peripherie, und zwar löst die Kälte Kontraktion, die Wärme Dilatation der Gefässe aus.

Die Konstatierung einer so geringen Temperatursteigerung von 0,2° ist natürlich keine exakte Beweisführung für die Annahme einer „lokalen Stenose" und die Stauung des Blutes direkt oberhalb der thermischen Reizstelle.

Nehmen wir einmal an, es entstehe wirklich eine derartige kollaterale Hyperämie, so müsste das Blut, welches unter erhöhtem Druck

---

1) Physiologische Grundlagen der Hydro- und Thermotherapie. Stuttgart. Enke. 1906.

2) O. Müller, Ueber die Blutverteilung im menschlichen Körper unter dem Einfluss thermischer Reize. Naumburg. 1905. Seite 11.



die Kollateralbahnen füllt und erweitert, notwendig eine Volumenzunahme der entsprechenden Körperpartie hervorrufen. Diese Volumzunahme müsste sich plethysmographisch registrieren lassen.

Von diesem Gedanken ausgehend brachte ich auf Anregung Otfried Müllers einen Plethysmographen zur Anwendung, der es möglich machte, am Unterarm thermische Reize zu setzen und deren Wirkungen auf die „zentral von der Applikationsstelle gelegenen Teile", d. h. am Oberarm, zu prüfen. Der Plethysmograph besteht aus einem Blechzylinder von 18 cm Länge und 11 cm Durchmesser. Er wurde über den Oberarm gestreift, oben und unten mit Gummimanschetten wasserdicht abgeschlossen, jedoch unter strikter Vermeidung venöser Stase, und dann mit Wasser gefüllt.[1]) Mit einer Schreibtrommel in Verbindung gesetzt, schrieb er auf dieselbe die dem Wasser mitgeteilte Volumschwankung des eingeschlossenen Gliedes. Zum Aufschreiben der Kurven benutzte ich die Schreibvorrichtung von Schlayer.

Um den mechanischen und den Schmerzreiz, welcher an sich schon eine Volumschwankung hervorzurufen vermag, möglichst zu verhindern, wurde das Wasser nie direkt auf den Unterarm gegossen. Ebenso werden psychische Irritationen und deren Einfluss auf den Verlauf der Kurve beim Versuch vermieden.[2]) Ueber die zahlreichen Massregeln, die nötig sind, um durch eine einwandfreie Versuchsanordnung zuverlässige Resultate zu bekommen, habe ich in meiner gleichzeitig erscheinenden Arbeit „Einfluss der Sitzbäder auf die Blutverteilung" einige Angaben gemacht.

Ich gehe zur Besprechung meiner Versuchsergebnisse über.

Kurve I zeigt die Wirkung eines Bades von + 4° C, das die rechte Hand und den rechten Unterarm betraf. Dicht oberhalb der Stelle der thermischen Einwirkung sass am Oberarm der Plethysmograph. Die Kurve, welche die normalen Puls- und Atemschwankungen deutlich wiedergibt, verläuft anfangs längere Zeit vollkommen horizontal. Während dieser Zeit liegt die Hand ruhig in der trockenen Armbadewanne. Dann wird, dem Zeichen an der Markiervorrichtung entsprechend, rasch das kalte Wasser in die Wanne eingegossen. Sofort sinkt die Kurve bedeutend ab. Nach 20 Sekunden hat sie den Tiefstand erreicht, entsprechend einer Volumverminderung des eingeschlossenen Teils des Oberarms von 4 ccm = 0,4 Volumenprozent. Das Bad wird 10 Minuten lang fortgesetzt. Während dieser Zeit sinkt die Kurve, die aus äusseren Gründen hier nur zum kleineren Teil wiedergegeben werden kann, ganz allmählich völlig gleichmässig ab. Das Maximum der Senkung ist nach 10 Minuten am Ende des Bades erreicht mit 5 ccm = 0,5 pCt. des Volumens.

1) Der Apparat war mithin ähnlich angeordnet wie die Manschette eines Riva-Roccischen Sphygmomanometers.

2) Berger, Ueber die körperlichen Aeusserungen psychischer Zustände. Jena. 1904, 1907.



Auf Kurve II sehen wir im Gegensatz dazu die Wirkung eines 39° C warmen Teilbades, auf den rechten Unterarm und die rechte Hand appliziert. Die Kurve verläuft zuerst horizontal. Ihre Schwankungen charakterisieren sich als Puls- und Atemschwankungen. Auch die bei vielen Plethysmogrammen erscheinenden bekannten Spontanschwankungen treten zu Tage. Dem Markierzeichen entsprechend wurde das warme Wasser eingefüllt und nun steigt die Kurve an unter deutlichem Grösserwerden der Pulse (Erweiterung der Gefässe). Nach $4\frac{1}{2}$ Minuten entspricht die Steigerung einer Volumenvermehrung des eingeschlossenen Teils des Oberarms um 2 ccm = 0,2 Volumenprozent. Die hier nicht weiter mitgeteilte Kurve steigt an, bis nach 12 Minuten das Maximum der Steigerung mit 3 ccm = 0,3 Volumenprozent erreicht ist. Das Bad wird noch auf eine Gesamtdauer von 20 Minuten fortgesetzt, wobei wie gesagt die Volumenvermehrung nicht mehr zunimmt. Die Kurve sinkt vielmehr gegen den Schluss des Bades ganz unbedeutend ab.

Die Gefässerweiterung, beziehungsweise die Volumzunahme ist bei Wärmeapplikation, wie es sich mir bei sehr zahlreichen plethysmographischen Versuchen bestätigt hat, stets eine langsam ansteigende im Gegensatz zu der Gefässreaktion auf Kaltreize.

Eine gleichzeitige Messung des Blutdrucks während der Dauer der beiden Versuche ergab ein annäherndes Gleichbleiben des Druckes.

Unter diesen Bedingungen habe ich an drei verschiedenen gesunden Menschen noch 20 weitere Versuche angestellt, die im Prinzip genau dieselben Resultate ergaben. Kleine Unterschiede in der Reizwirkung und Reizdauer erklären sich selbstverständlich aus der verschiedenen Reizempfänglichkeit der einzelnen Individuen und derselben Versuchsperson an den verschiedenen Tagen.

Erwähnt mag noch werden, dass Herz[1]) die Winternitz'sche Auffassung neuerdings durch Versuche mit dem Gärtnerschen Sphygmographen zu stützen suchte. Leider sind wir aber mit diesem Instrument nicht in der Lage, für einen gegebenen Moment Füllung und Spannung der Arterien sicher auseinanderzuhalten. Der Apparat gibt also für unsere Zwecke keine eindeutigen Resultate.

Meine Resultate auf Grund der Versuche sind, im Gegensatz zur Winternitzschen Lehre folgende: Ein den Unterarm und die Hand treffender Kaltreiz führt zu einer unmittelbar auf den Reiz folgenden, reflektorischen Kontraktion der Gefässe des ganzen Arms und entsprechenden Volumverminderung desselben. Damit ist also von neuem das eingangs erwähnte, von O. Müller gefundene Gesetz bestätigt: Die ganze Peripherie reagiert auf thermische Reize in gleichem Sinne.

1) Herz, Berl. klin. Wochenschrift. 1904. No. 45.

Die direkte Wirkung thermischer Reize auf die Gefässmuskulatur ist bekannt [v. Golz u. Ewald[1]), F. Pick[2])]. Bei unseren hydriatischen Prozeduren spielt jedoch, wie wir sahen, der Reflexvorgang die Hauptrolle. Wann und in welchem Grade diese direkte, konstringierende Tiefenwirkung der Kälte auf die grossen arteriellen Extremitätengefässe eintritt, ist bisher noch nicht genau erforscht.

Eine andere Frage ist es ferner, wie weit nach dem Körperinnern zu die durch einen peripheren Reiz verursachte Erweiterung oder Verengerung dieser grossen Gefässe fortschreitet. Genaues ist darüber nicht bekannt. Runge[3]) fand, dass ein kaltes Fussbad eine Blutung am oberen Schenkelende verringerte. Ausserdem machte er die Beobachtung, dass eiskalte Handbäder deutlich den Umfang der Arteria subclavia mindern.

Sicher ist jedenfalls, dass eine kollaterale Hyperämie nicht zustande kommt. Es findet vielmehr, peripher und zentral, von der Reizstelle eine Gefässkontraktion statt.

Der Begriff der „Rückstauung“ bleibt höchstens insofern zu Recht bestehen, als das für die Peripherie bestimmte Blut in die Gefässe des Körperinnern zurückgestaut, richtiger zurückgehalten wird. Viel zutreffender ist die von Matthes vorgeschlagene Bezeichnung „zentrale Wallung“, denn sie unterdrückt die unrichtige Vorstellung, als handle es sich bei diesen Aenderungen der Blutverteilung um hämodynamische Vorgänge,

---

1) v. Golz u. Ewald, Der Hund mit dem verkürzten Rückenmark. Pflügers Archiv. 1896. S. 362.

2) F. Pick, Blutstrom und Gefässtonus. Verhandlungen des 20. Kongresses für inn. Med. 1902. Ueber Beeinflussung der ausströmenden Blutmenge etc. Leipzig, Vogel. 1900.

3) Runge, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Band 12. S. 307.

XXI.

Aus der Königl. medizinischen Universitätsklinik zu Königsberg i. P.
(Direktor: Geheimrat Lichtheim.)

Ueber die Körnung der roten Blutkörperchen bei anämischen Zuständen.

Von

Dr. **S. Askanazy,**
Privatdozent.

(Hierzu Tafel V.)

Im Jahre 1893 habe ich auf das Vorkommen eigenartiger Körnchen in den roten Blutkörperchen bei perniziöser Anämie aufmerksam gemacht, welche eine ausgesprochene Affinität zu basischen Farbstoffen zeigen und sowohl in Erythrozyten als auch in Erythroblasten, besonders Normoblasten, zu finden sind. Da ich zu gleicher Zeit in letzteren Ein- und Abschnürungserscheinungen der Kerne (Karyorhexis) konstatierte, wobei die Kernfärbung mit zunehmender Deformierung deutliche Einbusse erlitt (Karyolysis), so glaubte ich zwischen diesen Kernveränderungen und der zierlichen Granulierung im Protoplasma einen Zusammenhang annehmen zu dürfen. Ich hielt mich dazu für berechtigt, weil sich die Körnchen basophil verhielten und da ich von dem kreisrunden Kern im nicht granulierten Erythroblasten bis zur diffusen Körnung des Erythrozyten alle möglichen Uebergangsformen fand: Einschnürungen des Kerns, Bildung von Kleeblatt-, Rosettenformen, Abschnürungen grösserer und kleinerer Fragmente, Verteilung der Kernpartikel in der ganzen Zelle mit zunehmender Aufsplitterung. Diese Kerntrümmerchen stellten nach meiner damaligen Ansicht das Endstadium der Karyorhexis dar, und durch deren schliesslichen Schwund sollte aus den Erythroblasten der fertige Erythrozyt resultieren.

Zwei Jahre später wies ich von neuem darauf hin, dass sich in allen Formen von Anämie, bei denen Normoblasten im Blute auftreten, fast regelmässig auch die von mir als Karyorhexis gedeutete Granulierung der Erythrozyten konstatiert werden könne.

Bald darauf berichtete Lazarus, dass er bei mehr als 20 Fällen von perniziöser Anämie in jedem Falle die Körnung der roten Blutkörperchen hat feststellen können, ebenso bei einem Fall von myelogener Leukämie. Dagegen fand er sie nicht bei

sekundären Anämien. Auch Lazarus war der Ansicht, dass die Granulierung durch Kernzerfall zustande käme.

Fast gleichzeitig machte St. Klein auf die nämliche Veränderung im polychromatophilen Megaloblastenprotoplasma bei perniziöser Anämie aufmerksam, doch sah er sie auch in den meisten polychromatischen kernlosen Poikilozyten als feinste nur bei Anwendung einer guten Immersion sichtbare Granula. Die Körnung verlor sich bei der Besserung des Krankheitszustandes. Klein vertritt die Ansicht, dass die Erythrozyten, welche Polychromatophilie und Körnung zeigen, völlig gesunde, junge Elemente seien. Im Auftreten der Megaloblasten erblickt er ein Zurückgreifen des Organismus auf den Habitus der embryonalen Blutbildung, aber nicht, wie Ehrlich annimmt, als Ausdruck einer megaloblastischen Degeneration des Knochenmarkes, oder nach H. F. Müller, einer malignen Knochenneubildung, sondern vielmehr einer exzessiven Regeneration, einer „Selbstschutzmassregel". Er schliesst sich damit der von mir im Jahre 1895 vertretenen Auffassung über die Bedeutung der Megaloblasten im Blute bei anämischen Zuständen an.

In den folgenden Jahren wurde der Körnung der roten Blutkörperchen in der Literatur kaum mehr Erwähnung getan, bis 1899 A. Plehn die nämlichen Gebilde (er nannte sie „karyochromatophile Körner") bei Malaria auffand. Er erklärte sie für Keime der Malariaparasiten, die sich zunächst durch Teilung in den Erythrozyten vermehrten, zu deren Zerstörung führten und dann im Plasma zugrunde gingen, zum Teil aber auch an anderen roten Blutkörperchen hängen blieben und sich in ihnen in gleicher Weise entwickelten. Sie sollten gewissermassen die Grundformen der Parasiten sein, da sie Monate bis Jahre im menschlichen Blute existieren könnten und nur eine kaum bemerkbare Anämie hervorriefen. Unter gewissen Bedingungen nähmen sie einen anderen Entwicklungsgang (Generationswechsel) und wüchsen zu Plasmodien aus. Diesen Uebergang will Plehn sogar direkt beobachtet haben und zwar 2 Tage vor dem ersten Fieberanfall. Er hebt die Aehnlichkeit seiner Plasmodienkeime mit den Bildern der Karyorhexis hervor, ist aber der Ansicht, dass die Unterscheidung doch nicht schwer falle, weil sie im Blute von Malariakranken besonders reichlich anzutreffen seien (ca. 4 % aller Blutscheiben) und bei solchen Kranken vorkämen, die mit Malariagegenden in Berührung gekommen seien und vor allem wegen gewisser morphologischer Charakteristika, unter denen eine paarweise Lagerung die Hauptrolle spiele.

Durch die Veröffentlichung Plehns wurde erst das allgemeine Interesse an dieser Blutveränderung wachgerufen und es ist seitdem eine recht umfangreiche Literatur über diese Erythrozyteneinschlüsse erschienen. Dabei war es weniger das Vorkommen der Körnung bei den verschiedenen Krankheitszuständen, ihr Wert für Diagnose und Prognose, als vielmehr ihre Provenienz und ihre Bedeutung, welche das Interesse und einen lebhaften Wettstreit der Autoren hervorrief.

Entgegen meiner zuerst geäusserten Auffassung derselben als einer Form intrazellulärer Karyorhexis, welcher sich zunächst Lazarus, Pappenheim, Zenoni, Engel, Litten und später auch Sabrazès, Jawein und P. Schmidt anschlossen, sprach Grawitz sie als eine Degeneration des Erythrozytenprotoplasmas an aus Gründen, auf welche ich unten ausführlich zurückkommen werde.

Besonders wurde er, um das gleich vorwegzunehmen, zu dieser seiner Annahme dadurch veranlasst, dass die Granulierung der roten Blutkörperchen ein fast regelmässiger Befund bei Bleivergiftung ist, eine Tatsache, die zuerst von Behrend bekannt gegeben und von allen Nachuntersuchern bestätigt wurde (Strauss, Bloch, White and Pepper, Grawitz, Senator, Ullmann, Sabrazès, Hamel, Moritz, van Emden und Kleerekooper, Lurjé, Boellke, Frey).

Der Grawitzschen Auffassung der Körnchen als Protoplasmadegeneration haben sich in der Folge nicht nur die meisten Forscher angeschlossen (Bloch, Cohn,



Senator, Hamel, Boellke u. a.), sondern es haben sich noch manche, welche zuerst meiner ersten Erklärung zustimmten, später zur Degenerationstheorie bekannt (Ehrlich, Lazarus, Pappenheim, Strauss).

Seit meinen ersten Veröffentlichungen über die Körnung der Erythrozyten bei anämischen Zuständen habe ich nun bei den zahlreichen Blutuntersuchungen, die ich im Laufe der Jahre vornahm, mein Augenmerk ganz besonders auf diese Blutveränderung gerichtet. Das Resultat ist, dass ich von meiner ehemaligen Auffassung der Granulierung als Karyorrhexis inzwischen ebenfalls abgekommen bin, und zur Grawitzschen Ansicht neige, dass die Körnchen dem Zytoplasma entstammen. Ob aber diese protoplasmatische Erscheinung der roten Blutkörperchen als ein degenerativer Vorgang aufzufassen ist, ist eine andere Frage, in welcher sich nach wie vor meine auf Grund eingehender kasuistischer und experimenteller Studien gewonnene Auffassung mit derjenigen von Grawitz keineswegs deckt.

Im Folgenden möchte ich über meine diesbezüglichen Untersuchungen berichten.

Tinktorielles und Morphologisches über die Körnung.

Am besten sind die Körnchen nach 10 Minuten langer Fixierung der Deckgläschentrockenpräparate in absolutem Alkohol mit Löfflers Methylenblau darstellbar, wozu eine 3 Minuten lange Färbung ohne Anwärmung genügt. Die sonst zur Blutfärbung so vorzügliche Jennersche Lösung ist zu diesem Zwecke weniger geeignet und versagt oft völlig, sobald sie bereits einige Zeit gestanden hat. Dagegen eignen sich auch einfache wässrige Methylenblaulösung, Giemsalösung (Kerne dunkelviolett, Körnchen tiefdunkelblau bis schwarz), Alaun-Hämatoxylinlösung (Kerne blau, Körnchen dunkelviolett schwärzlich), letztere allerdings nur in frischer Zubereitung, wenn sie noch nicht zu rasch anfärbt. Auch mit Methylgrün färben sich die Körnchen, wenn auch etwas matt, an, was ich gänzlich unabhängig von Litten und Bloch feststellen konnte, jedoch nur bei isolierter Anwendung einer konzentrierten Methylgrünlösung. Bloch bevorzugt übrigens Borax-Methylgrün. In Ehrlichs Triazidgemisch lässt, wie schon Lazarus, Engel, Litten und Bloch konstatierten, die Methylgrünkomponente die Körnchen ungefärbt. Auch bei Anwendung einer Methylgrün-Pyroninmischung (Pappenheim) zeigen die Körnchen keine grüne, sondern rote Färbung durch Pyronin, während sich die Zellkerne grün tingieren, was jedoch nur bei hitzefixierten Trockenpräparaten erreicht werden kann (Bloch, Boellke). Letztere Tatsache zeigt also, dass die Körnchen nicht rein basophil sind, sondern auch unter Umständen azidophile Eigenschaften besitzen, und namentlich bei Anwendung des Gemisches eines relativ schwachen Kern- (Methylgrün) und intensiven Protoplasmafarbstoffes (Pyronin) dem letzteren bei der Aufnahme den Vorzug geben. Inwieweit hierbei auch die Erhitzung



des Präparates eine Rolle spielt, da diese Differenzierung bei anderer Fixierung nicht gelingt, bleibt dahingestellt.

Bei der Färbung mit Löfflers Methylenblau (Tafel V) zeigen die normalen roten Blutkörperchen eine blassgrünliche Farbe, die polychromatophilen, meist etwas grösseren Elemente eine bläulichgrüne bis rein blaue. Besonders hervorheben möchte ich, dass diese Differenz der nicht polychromatischen oder, wie Engel sie bezeichnet, orthochromatischen Erythrozyten von den polychromatischen nur bei Tageslicht mit Sicherheit feststellbar ist, während die Körnung auch bei künstlichem Licht gut zu erkennen ist.

Die Körnchen (Tafel V) stellen sich dar als kleine zierliche, blaue, den Zellleib der Erythrozyten gewöhnlich gleichmässig durchsetzende Punkte. Sie finden sich sowohl in polychromatischen als orthochromatischen Blutzellen, aber, wie schon vielfach in der Literatur hervorgehoben wird (St. Klein, Litten, Cohn, Hamel u. a.), und worauf ich auch aus eigener Erfahrung ganz besonders hinweisen möchte, weit häufiger in polychromatischen roten Blutkörperchen. Die Bevorzugung dieser Zellen durch die Körnchen ist oft so ausgesprochen (immer die Untersuchung bei gutem Tageslicht vorausgesetzt), dass man schon bei oberflächlicher, rascher Durchmusterung der einzelnen Gesichtsfelder an der bläulichen Färbung einzelner, meist auch etwas grösser erscheinender Erythrozyten diejenigen Elemente erkennen kann, in denen sich bei genauerer Fixation gewöhnlich Körnung im Protoplasma feststellen lässt. Zwar finden sich die Körnchen auch in orthochromatischen Elementen, jedoch seltener als in polychromatischen. Eine mehr oder minder polychromatische Tinktion des Protoplasmas granulierter roter Blutkörperchen ist die Regel.

Des weiteren möchte ich auf folgende Tatsache ein besonderes Gewicht legen. Je intensiver die polychromatische Färbung des Protoplasmas der gekörnten Erythrozyten ist, desto reichlicher, feiner und dichter gestellt erscheinen die Körnchen, mitunter derart, dass man die Granulierung nur noch bei genauestem Fixieren bei stärkster Vergrösserung im oberflächlich betrachtet diffus bläulich oder blau gefärbten Zellleib differenzieren kann. So wird in derartigen Blutzellen die polychromatophile Substanz gewissermassen durch allerfeinste, eng an einander geschmiegte Granula repräsentiert. Umgekehrt wiederum werden die Körnchen im allgemeinen immer gröber, spärlicher und distinkter, je mehr sich die Farbe des Protoplasmas derjenigen der orthochromatischen Elemente nähert. Genau das nämliche Verhalten zeigen auch die Erythroblasten. Eine distinkte, grobe Körnung ihres Zellleibes findet sich mehr bei heller gefärbtem Protoplasma, eine dichte und feine Granulierung bei zunehmender Polychromasie.

Die Körnchen zeigen eine sehr verschiedene Grösse, sie steht gewöhnlich im umgekehrten Verhältnis zu ihrer Anzahl innerhalb eines



Erythrozyten. Bei stark gedellten roten Blutkörperchen nehmen sie nach der Peripherie hin an Zahl zu. Bei den sogenannten Pessarformen (Litten) finden sie sich nur im peripheren Protoplasmaring. Die Form der Körnchen ist eine verschiedene: sie sind entweder mehr oder minder rundlich oder eckig, zuweilen auffallend länglich, einem schlanken Bazillus ähnlich, welcher gelegentlich den halben Durchmesser des Blutkörperchens einnimmt. Mitunter liegen sie zu 2—3 Exemplaren nebeneinander, so dass sie das Aussehen von Diplo- oder kurzen Streptokokken zeigen. Das sind jene Gebilde, welche Plehn als charakteristisch für seine Malariakeime erklärt hat. Manchmal sind sie von ganz respektabler Grösse, dann aber gewöhnlich an Zahl beschränkt.

Die Anzahl der gekörnten Erythrozyten ist nicht nur bei den mannigfachen in Betracht kommenden pathologischen Zuständen eine verschiedene, sondern schwankt auch während derselben Krankäeit in den verschiedenen Phasen. Im allgemeinen nehmen sie mit der Verschlimmerung zu, mit der Besserung ab und verschwinden erst völlig, nachdem das Leiden schon mehr oder minder geraume Zeit erloschen ist. Auch darin zeigt sich eine Analogie zwischen ihnen und der Polychromasie, welche ebenfalls in der Regel Hand in Hand mit der Schwere der Krankheitssymptome zu steigen und zu sinken pflegt. Man kann aber auch recht oft die Beobachtung machen, dass die Zahl der granulierten roten Blutkörperchen anscheinend ohne jede erkennbare Veranlassung während der nämlichen Krankheitsphase erheblichen Schwankungen unterworfen ist.

Auch in kernhaltigen roten Blutkörperchen (Normo- und Megaloblasten) findet sich öfters, besonders bei schweren Anämien, Granulierung, ja sogar bei in Mitose befindlichen Erythroblasten (Bloch, Hamel). Bei den Megaloblasten ist die Körnung in der Regel sehr fein, während der Zellleib der Normoblasten bald feinere, bald gröbere Granula enthält; erstere finden sich mehr in polychromatischen, letztere mehr in orthochromatischen Zellen. Die Kerne selbst verhalten sich dabei meist ganz normal bezüglich der Färbung, Form und Struktur. Allerdings finden sich auch nicht selten granulierte Erythroblasten mit unregelmässig geformten, aufgefaserten Kernen, die dann die bekannten Kleeblatt-, Stiefmütterchen-, Rosettenformen aufweisen, von denen sich auch mitunter schon kleinere Bröckel losgelöst haben (Karyorhexis). In solchen Elementen hat meist auch die Tingierbarkeit der Kerne und Kerntrümmer gelitten (Karyolysis). Gerade diese Gebilde waren es, welche mich ursprünglich zu der Annahme verleiteten, dass auch die feine Körnung des Zellleibes mit der Aufsplitterung des Kernes in Zusammenhang zu bringen sei.

Vorkommen der Körnung bei verschiedenen Krankheiten.

Im allgemeinen gibt es nur relativ wenige Krankheiten, bei denen die granulierten Erythrozyten in reichlicher Anzahl auftreten. Es sind vor allem die perniziöse



Anämie, ferner die auf mannigfachen Ursachen beruhenden schwereren sekundären Anämien und vor allem die Bleivergiftung. Unzweifelhaft finden sich gerade bei der letzteren die gekörnten roten Blutkörperchen in ausgesprochenen Fällen am allerreichlichsten, mitunter 6—8 Exemplare auf jedem Gesichtsfeld.

Bei perniziöser Anämie habe ich die Körnung zum ersten Male gesehen, und mich seither von ihrem konstanten, mehr oder minder reichlichen Vorkommen in kernlosen und kernhaltigen roten Blutkörperchen bei dieser Erkrankung immer wieder überzeugen können. Nur in einem Falle von Anaemia perniciosa aplastica bin ich bei genauester Durchmusterung mehrerer Präparate von Blut und Knochenmark keinem gekörnten Erythrozyten begegnet. Das regelmässige Vorkommen dieser Gebilde bei perniziöser Anämie hat, nachdem auch Lazarus ihren Befund in mehr als 20 daraufhin untersuchten Fällen konstant erhoben hatte, allseitige Bestätigung gefunden (St. Klein, Grawitz, Litten, Strauss, Bloch, Cohn, Senator, Sabrazès, Hamel, Boellke). Auch bei Bothriozephalusanämie sind sie von Schauman, mir und Jawein festgestellt worden.

Bereits im Jahre 1895 hob ich hervor, dass in allen Fällen von Anämie, bei denen Normoblasten im Blute auftreten, sich auch hier und da solche mit aufbröckelndem oder auch „bereits zersplittertem Kern" zeigen. Letztere Bezeichnung bezog sich nach meiner damaligen Auffassung auf die gekörnten roten Blutkörperchen. Seither habe ich reichlich Gelegenheit gehabt, in den verschiedensten Fällen sekundärer Anämie, namentlich bei malignen Tumoren, den nämlichen Befund zu erheben, öfters auch da, wo kernhaltige rote Blutkörperchen im Blute nicht zu finden waren. In grösserer Menge fand sich die Körnung der Erythrozyten allerdings nur bei schwereren Anämien, spärliche gekörnte rote Blutzellen haben sich bei genauerer Durchmusterung aber fast immer im Blute sekundärer Anämien nachweisen lassen. Allerdings steht die sekundäre Anämie hinsichtlich der Konstanz und Reichlichkeit dieses Befundes der perniziösen Anämie bei weitem nach. Lazarus hat das Vorkommen granulierter Erythrozyten bei sekundärer Anämie im Jahre 1896 in Abrede gestellt und ihrer auch in seiner Monographie (Die Anämie. 1900) bei der sekundären Anämie nicht Erwähnung getan. Demgegenüber haben aber sämtliche Nachuntersucher (Grawitz, Litten, Strauss, Bloch, Senator, Hamel, Moritz, Boellke) den fast stets positiven Befund hierbei hervorgehoben. Grawitz, Bloch und Boellke lassen ihr Auftreten besonders von dem Sitze der primären blutschädigenden Affektion abhängen d. h. von der Resorptionsmöglichkeit der durch dieselbe erzeugten supponierten Gifte. Nach meinem Dafürhalten ist es jedoch weniger die Lokalisation des Primärleidens, als der Grad der dadurch bedingten Anämie, welcher für Vorkommen und Reichlichkeit der gekörnten roten Blutkörperchen von Belang ist. Fällen von Tumoren oder anderen Affektionen des Magendarmkanals, die trotz Fehlens einer Anämie granulierte Erythrozyten im Blute aufweisen, begegnet man doch recht selten. Meines Erachtens ist die sekundäre Anämie die conditio sine qua non.

Merkwürdigerweise nimmt die Tuberkulose eine gewisse Ausnahmestellung ein, worauf schon Grawitz, Hamel, Bloch und Boellke hingewiesen haben.

Bei ihr findet sich die Körnung im Blute, selbst wenn sie mit hochgradiger Anämie einhergeht, relativ selten und wenn überhaupt, jedenfalls recht spärlich. Auch ich habe bei den verschiedensten Formen der Lungentuberkulose im Früh- und Spätstadium mit und ohne Fieber meist vergeblich danach gefahndet, desgleichen bei Darmtuberkulose und tuberkulösen Lymphomen. Dagegen konstatierte ich in einem Falle akuter allgemeiner Miliartuberkulose nicht ganz spärliche gekörnte polychromatische Erythrozyten.

Auch bei Anämien infolge grösserer Blutverluste (Placenta praevia, Abort, Myome, Hämorrhoiden, Hämophilie) habe ich in Uebereinstimmung mit Grawitz, Bloch und Boellke höchstens vereinzelte granulierte rote Blutzellen im Blute fest-



stellen können, während **Ullmann**, **Strauss**, **Litten**, **Hamel**, **Schmidt** ihr Vorkommen nach Blutungen registrieren. Auch **Boellke** sah in einem Falle von Placenta praevia 10 Tage nach fast tödlicher Blutung sehr zahlreiche granulierte Erythrozyten neben Normo-, Megaloblasten und Mitosen im Blute auftreten, schrieb dies jedoch einer Komplikation zu, da das Allgemeinbefinden eher schlechter geworden war, eine Annahme, zu der meines Dafürhaltens kaum eine Berechtigung vorliegt.

Während demnach bei Blutverlusten nach aussen die Körnung der roten Blutkörperchen nur in spärlicher Weise zur Beobachtung gelangt, tritt diese Blutalteration in sehr ausgesprochener Form bei **Blutungen in den Intestinaltraktus** hinein in die Erscheinung, besonders bei längerer Passage des Blutes durch den Darm. **Grawitz** und **Boellke**, denen wir die Feststellung dieser Tatsache verdanken, erklären dieselben in der Weise, dass durch die Blutzersetzung im Darm Gifte zustande kommen, die zur Resorption gelangen und die Erythrozyten im zirkulierenden Blute zur Degeneration bringen. — Dass bei stärkeren Blutverlusten in den Intestinaltraktus hinein öfters eine erhebliche Anzahl granulierter Erythrozyten im Blute auftritt, besonders vom zweiten bis dritten Tage nach der Blutung, konnte ich ebenfalls bei mehreren Fällen bestätigen (Darmblutung bei Sepsis, Magenblutungen bei Ulcus und Carcinoma ventriculi). Ich glaube jedoch, dass die Ursache des verschiedenen Einflusses der Magen- und Darmblutungen und der Blutungen nach aussen auf das Zustandekommen der Körnung eine andere ist als sie von **Grawitz** und **Boellke** angenommen wird. Ich komme weiter unten darauf zurück.

Boellke führt zur Unterstützung der intestinalen Autointoxikationstheorie an, dass er bei starker Indikanurie als Zeichen gesteigerter Eiweisszersetzung im Verdauungsapparat reichliche basophile Granula im Blute auftreten sah. Bei mehreren Fällen hochgradiger Indikanurie aus verschiedenen Ursachen habe ich diese Angabe nachgeprüft, aber nicht zu bestätigen vermocht.

Bei der **Chlorose** verzeichnen die meisten Untersucher einen negativen Befund (**Strauss**, **Grawitz**, **Bloch**, **Ullmann**, **Hamel**); nur **Litten** und **Senator** fanden auch bei dieser Form der Anämie gekörnte Erythrozyten. Nach meiner Erfahrung bildet die Chlorose keine Ausnahme, ich habe bei fast allen daraufhin untersuchten Fällen mehr oder minder reichliche Körnung im Blute konstatiert. Im allgemeinen verhielt sich die Reichlichkeit dieser granulierten Elemente umgekehrt proportional dem Prozentgehalt des Hämoglobins. In hochgradigeren Fällen mit einem Hämoglobingehalt von 25—30 % waren die gekörnten Erythrozyten so reichlich wie bei Bleivergiftungen, mitunter ein bis mehrere Exemplare auf jedem Gesichtsfeld, mithin noch reichlicher als bei extremen Fällen von perniziöser Anämie. Ganz besonders bei der Chlorose ist es mir aufgefallen, wie regelmässig die Körnung sich gerade an die polychromatophilen Elemente bindet. Die übergrosse Mehrzahl der gekörnten Erythrozyten ist mehr oder minder ausgesprochen polychromatisch gefärbt, die Granulierung dementsprechend (s. o.) meistens eine feinere. Allerdings findet man daneben auch öfters gröbere Körnung.

Bei **Myelämie** enthält das Blut ebenfalls nach meinen Untersuchungen, wie ich in Uebereinstimmung mit **Lazarus**, **Grawitz**, **Bloch**, **Sabrazès** und **Moritz** nachweisen konnte, gekörnte rote Blutkörperchen, auch in denjenigen Fällen, die nicht zur Leukanämie zählen. Dagegen fehlen sie bei **Lymphämie**, worauf auch **Bloch** bereits hingewiesen hat. In einem Falle von **malignen Lymphomen** war das Ergebnis meiner Untersuchung ein positives, desgleichen in einem Falle von **Pseudoleukämie**, während **Grawitz**, **Cohn** und **Loewy** sie bei dieser Krankheit vergebens gesucht haben.

Bei **Atrophie** (**Bloch**, **Hamel**) und **Diarrhoe der Kinder** (**Grawitz**) sowie bei **Rachitis** (**Bloch**) fand sich die Körnung im Blute, was ich auch bestätigen konnte.

Am reichlichsten und konstantesten treten die gekörnten Erythrozyten bei Bleivergiftung (s. Tafel V) auf, so dass in schweren Fällen auf jedem Gesichtsfeld mehrere zu finden sind (Behrend, Strauss, Bloch, White and Pepper, Grawitz, Senator, Ullmann, Sabrazès, Hamel, Moritz, van Emden und Kleerekooper, Larjé, Boellke, Frey). Gerade das Blut der Bleikranken eignet sich zum Studium dieser Blutveränderung ausgezeichnet. Nahezu charakteristisch für diese Erkrankung ist es, dass diese Körnung fast die einzige Veränderung des Blutes bildet, abgesehen von Polychromasie und den damit meist verknüpften Grössenunterschieden der roten Blutkörperchen, speziell gerade der granulierten, die meist mehr oder minder polychromatophil und vergrössert erscheinen.

Vor allem fehlen gewöhnlich die Erythroblasten, während sie bei anderen Anämieformen neben der Granulierung der Erythrozyten des öfteren zu konstatieren sind. Wiewohl Grawitz diese Tatsache mit Recht ganz besonders betont, führt er selbst gelegentlich als Ausnahme einen Fall von starker Anämie infolge von Saturnismus mit zahlreichen Megaloblasten an, der übrigens trotzdem ausheilte. Normoblasten sind ebenfalls gelegentlich bei Bleiintoxikation im Blute gefunden worden, auch von mir in mehreren Fällen, aber nur selten und vereinzelt, mitunter ebenfalls gekörnt. Also kommen zwar Ausnahmen vor, aber in der Regel fehlen kernhaltige rote Blutkörperchen im Blutbilde bei Bleiintoxikation.

Der erste Autor, welcher über das Vorkommen der Granulierung der Erythrozyten bei Bleivergiftung berichtete, Behrend, sprach die Ansicht aus, dass die Blutalteration zu den Darmsymptomen eine gewisse Beziehung hätte, um so hochgradiger wäre, je mehr die Darmerscheinungen im Vordergrunde ständen. Diese Tatsache ist später von Bloch bestritten worden und zwar meines Erachtens mit vollem Rechte. Bei den elf von mir untersuchten Fällen mit positivem Befunde konnte ich einen solchen Zusammenhang nicht feststellen. Unter ihnen waren Fälle mit sehr reichlicher Körnung ohne irgendwelche Darmsymptome.

Vielfach ist darauf hingewiesen worden, dass auch bei Personen, die längere Zeit beruflich mit Blei in Berührung gekommen sind, ohne irgend welche subjektive oder objektive Krankheitssymptome zu zeigen, bereits gekörnte Erythrozyten im Blut zu finden sind. Ich vermochte diese Tatsache bei mehreren Arbeitern zu bestätigen. Grawitz hat das bekanntlich im prophylaktischen Sinne verwertet und verlangt, dass bei allen Bleiarbeitern von Zeit zu Zeit das Blut untersucht werden sollte und diejenigen mit gekörnten roten Blutkörperchen zeitweise aus dem Betriebe entfernt würden.

Werden die Bleikranken ihrem Beruf entzogen, so verschwindet die Körnung in relativ kurzer Zeit. Bei starken Intoxikationserscheinungen mit hochgradiger Anämie vergehen allerdings mindestens mehrere Wochen, bis die gekörnten Elemente im Blute überhaupt nicht mehr zu konstatieren sind.

Bettmann will die Körnung auch bei Arsenikvergiftung, Strauss bei akuter Atropinvergiftung gefunden haben. Bestätigungen stehen noch aus. Im allgemeinen scheint ihr reichliches Vorkommen bisher nur bei Bleivergiftung konstatiert zu sein, insbesondere wird ihr konstantes Fehlen bei Quecksilberintoxikation (Grawitz, Hamel, Boellke) und Alkoholismus (Hamel) hervorgehoben, was ich meinerseits durchaus bestätigen kann. Auch im fieberhaften Reaktionsstadium nach einer Injektion mit Menzerschem Antistreptokokkenserum suchte ich vergeblich nach dieser Blutveränderung.

Auch bei Malaria ohne und mit Schwarzwasserfieber (Plehn, Bloch, Moritz, Schmidt), sowie bei Rekurrens (Bloch) ist der Befund der gekörnten roten Blutkörperchen im Blute erhoben worden. Bei einem Falle von Rekurrens fand ich dieselben ebenfalls, allerdings in geringer Zahl.

Unter denjenigen Krankheiten, bei welchen seitens der Autoren und meinerseits vergeblich nach der Körnung gesucht wurde, seien besonders hervorgehoben: hämor-



rhagische Diathesen, akuter Ikterus (katarrhalischer Ikterus, akute gelbe Leberatrophie), chronischer Ikterus infolge verschiedener Ursachen, Leberzirrhose, akute und chronische Nephritis, akuter und chronischer Gelenkrheumatismus, akute alkoholische Polyneuritis, akute Infektionskrankheiten, Perityphlitis, Diabetes, Lues.

Uebrigens wollen Strauss, Ullmann, Senator, Schur und Loewy auch im Blute ganz gesunder Personen gelegentlich Granulierung der Erythrozyten gesehen haben. Auch Grawitz gibt an, sie ausnahmsweise bei gesunden Leuten, die nicht mit Blei zu tun hatten, gefunden zu haben. Demgegenüber bestreiten Lazarus, Litten und Bloch ihr Vorkommen bei Gesunden. Auch mir ist es noch nie gelungen, ein gekörntes rotes Blutkörperchen im Blute eines ganz gesunden Individuums festzustellen.

Diagnostischer und prognostischer Wert der Körnung.

Ueberblicken wir die soeben aufgeführten Tatsachen und greifen diejenigen pathologischen Zustände heraus, bei denen die Granulierung der Erythrozyten gefunden ist, so sind es Leiden, die stets mit einer wirklichen, mehr oder minder ausgesprochenen Anämie einhergehen, bei der es sich also um eine Herabsetzung der Zahl der roten Blutkörperchen oder des Hämoglobingehaltes oder beider Werte handelt. Wenn Grawitz auf diese schon von Ullmann hervorgehobene Tatsache erwiderte, dass man bei diesem Blutbefunde zwischen Anämie als Teilerscheinung allgemeiner Kachexie und solcher durch Blutgifte unterscheiden müsse, und nur bei letzterer Körnung aufträte, so entspricht das meinen Ergebnissen in keiner Weise. Die Körnung findet sich meines Erachtens bei fast allen einfachen und schweren primären, sowie sekundären Anämien, gleichviel, ob bei deren Zustandekommen Gifte oder toxische Krankheitsprodukte eine Rolle spielen oder nicht. Dabei kommt es auf den Grad dieser Anämie weniger an, ein Abhängigkeitsverhältnis der Zahl der gekörnten Erythrozyten von der Zahl der roten Blutkörperchen oder der Hämoglobinmenge besteht im allgemeinen beim Vergleich der verschiedenen Krankheiten mit einander nicht. Bei derselben Affektion allerdings sinkt und steigt die Körnung parallel den numerischen Blutwerten wie es scheint, was mir besonders bei der perniziösen Anämie und Chlorose aufgefallen ist. Die Tatsache, dass diese Blutalteration bei so zahlreichen Krankheiten, die mit Anämie einhergehen, zu beobachten ist, beeinträchtigt natürlich ihren diagnostischen Wert. Sie darf nur auf den Wert eines Symptoms der Anämie Anspruch erheben, welches den anderen bekannten morphologischen anämischen Blutveränderungen äquivalent ist. Nur in einer Hinsicht scheint sie einer besonderen Beachtung wert, nämlich als Frühsymptom der Anämie. Es ist sehr bemerkenswert, dass die Körnung der Erythrozyten bei anämischen Zuständen ganz besonders frühzeitig in die Erscheinung tritt, vor dem Erscheinen von Poikilozytose, Erythroblasten usw., dagegen stets gleichzeitig mit Polychromatophilie. Als Frühsymptom einer Blutschädigung ist dieselbe denn auch bereits von Grawitz, Bloch und Boellke angesprochen worden. Ganz besonders hoch kann ihr diagnostischer Wert allein für

die Bleiintoxikation angeschlagen werden. Hier bildet sie das unbestrittene konstanteste Frühsymptom und tritt, wie oben erwähnt, bereits bei blosser Beschäftigung mit Blei auf, bevor sich Krankheitserscheinungen bemerkbar machen. Bei ausgesprochenen Bleiintoxikationserscheinungen wird sie so hochgradig wie bei keiner anderen Krankheit. Beinahe charakteristisch ist es, dass hierbei die Körnung meist die einzige Veränderung im Blute bildet, abgesehen von der Polychromasie, die nach meiner Erfahrung mit ihr immer Hand in Hand geht, an welche sie direkt gebunden scheint. Allerdings finden sich auch bei der Bleivergiftung wie bereits oben erwähnt, gelegentlich neben der Körnung Normo-, ja sogar Megaloblasten, die auch Granulierung des Protoplasmas aufweisen können (s. Tafel V).

In prognostischer Hinsicht wird den gekörnten Erythrozyten seitens der Autoren im allgemeinen jeglicher Wert abgesprochen. Jawein allerdings wies entsprechend seiner Auffassung der Körnung als Karyorhexis darauf hin, dass ihr reichliches Auftreten ein gutes prognostisches Zeichen wäre, da es für eine erhöhte Tätigkeit des Knochenmarks spräche. Dieser Ansicht kann ich mich anschliessen, allerdings von einem anderen Gesichtspunkte aus, worauf ich weiter unten ausführlich eingehen werde. Bei einer Krankheit allein wird der Granulierung der roten Blutkörperchen ein gewisser Wert für die Prognose zuerkannt, nämlich bei der Bleivergiftung, worauf besonders Hamel hinwies. Ich kann es durchaus bestätigen, dass aus der Zahl der gekörnten Erythrozyten im Blute auf die Schwere der Intoxikation ein Rückschluss erlaubt ist und sich auch der Heilerfolg durch die Blutkontrolle vorzüglich verfolgen lässt. In prophylaktischer Hinsicht dürfte es von grossem Wert sein, festzustellen, wann die letzten schädlichen Folgen der Bleieinwirkung auf den Organismus beseitigt sind, ebenso durch methodische Untersuchungen zu eruieren, wann sich die ersten Erscheinungen eben beginnender Intoxikation bemerkbar machen. (Grawitz, s. o.)

Provenienz und Bedeutung der Körnung.

Die Plehnsche Auffassung derselben als Malariakeime wird von fast allen Seiten mit vollem Rechte bestritten. Grawitz liess anfangs die Frage offen, ob die Plehnschen Parasiten neben der Körnung vorkämen, später aber lehnte er sie völlig ab und führte die sogenannte Tropenanämie allein auf den Einfluss der Wärme zurück, ohne Mitbeteiligung der Malaria. Als Beleg dafür führte er die experimentelle Erzeugung der Körnung bei weissen Mäusen an, welche längere Zeit im Wärmeschrank bei 37—40° C gehalten wurden. Bei diesen Versuchen trat vom 8. Tage ab neben Vermehrung der physiologischen polychromatophilen Erythrozyten Granulierung der roten Blutkörperchen auf. Bloch ist der einzige Autor, welcher Plehn die Konzession macht, dass seine Malariakeime neben der Körnung existieren, indem er es dahingestellt

sein lässt, ob letztere infolge der Stoffwechselprodukte der Plasmodien oder durch andere tropische Einflüsse zustande käme. — Meines Dafürhaltens sind wir kaum berechtigt, daran zu zweifeln, dass Plehn die nämlichen Gebilde vor Augen gehabt hat, die wir als Körnung der roten Blutkörperchen bei anämischen Zuständen beschrieben haben, und welche eben auch bei Malaria ohne und mit Schwarzwasserfieber angetroffen werden. Wer vielfach Gelegenheit hat, diese Gebilde bei den verschiedenen Krankheiten eingehend zu studieren, wird feststellen können, in wie variabler Anzahl und Form sie sich dem Auge präsentieren können, als kleinste, kaum sichtbare Körnchen bis grobe klumpige Gebilde, als vereinzelte bis unzählige Granula, bald rundlich, bald eckig, zuweilen ausserordentlich an Diplokokken oder Diplobazillen, kurze Ketten, lange Stäbchen, erinnernd. Daher wird man nach dem morphologischen Verhalten kaum imstande sein, die von Plehn geschilderten Formen von ihnen zu trennen.

Ullmann, Schur und Loewy fassen die Körnung als eine Absterbeerscheinung der roten Blutkörperchen auf, die erst ausserhalb des Körpers nach der Entleerung zustande komme, als einen postmortalen Gerinnungsvorgang. In jedem normalen Blut sollten bei Anwendung von Methoden, die eine langsame Nekrobiose erzeugen, gleiche Bilder zustande kommen. Auch sei die Körnung in demselben Präparat nicht überall gleichmässig, sondern immer nur auf bestimmte Stellen beschränkt. Schur und Loewy heben auch die Launenhaftigkeit der tinktoriellen Darstellbarkeit der Granulierung hervor. Sie erhoben bei demselben Kranken in zu gleicher Zeit hergestellten Deckglaspräparaten bald einen positiven, bald einen negativen Befund. In der Hinsicht nähern sie sich dem Grawitzschen Standpunkt (s. u.), dass sie annehmen, diese postmortale extravaskuläre Blutveränderung werde durch pathologische Veränderungen, z. B. Anämie, begünstigt. Ich halte es für ausgeschlossen, dass die Erklärung dieser Autoren das Richtige trifft. Zunächst vermag ich die obigen Beobachtungen der Launenhaftigkeit der Färbung, der ungleichmässigen Verteilung in demselben Präparat, durchaus nicht zu bestätigen, ebensowenig den Befund bei ganz Gesunden. Würde es sich um blosse Absterbeerscheinungen nach der Entleerung handeln, wie sollte man unter diesen Umständen ihren konstanten reichlichen Befund bei ganz bestimmten Krankheiten, ihr Fehlen bei anderen Krankheiten und bei Gesunden, ihr schwankendes Verhalten in den verschiedenen Phasen des Leidens, ihr Beschränktbleiben auf eine immerhin geringe Anzahl der Erythrozyten erklären! Dass es sich bei der Körnung der roten Blutkörperchen um einen ganz anderen Prozess handelt, als um die von Maragliano und Castellino beschriebene langsame Nekrobiose der Erythrozyten, welche in den dem Kreislauf entzogenen und bei 26—29° gehaltenen roten Blutkörperchen in die Erscheinung tritt, ist unzweifelhaft und allseitig anerkannt (Bloch, Engel u. A.). So-



wohl die dabei entstehenden Endoglobularveränderungen als auch die Alteration des Gesamtglobulus geben gänzlich andere Bilder.

Im Wesentlichen sind es 2 Auffassungen über die Granulierung der Erythrozyten, zu denen sich die verschiedenen Autoren bekennen. Die einen leiten sie vom Kern ab und lassen sie durch Karyorhexis zustandekommen, die anderen vom Protoplasma und fassen sie als einen degenerativen Prozess des Zellleibes auf.

Wie oben erwähnt, trat ich als erster für ihre Entstehung durch Karyorhexis ein, weil ich die verschiedenen Uebergangsstufen zwischen intaktem, zerklüftetem, zerbröckelndem und schliesslich zertrümmertem Kern zu finden glaubte. Dieser meiner Erklärung schlossen sich nach und nach an: Lazarus, Pappenheim, Zenoni, Engel, Litten, Sabrazès, Jawein, Schmidt, von denen sich allerdings später Ehrlich und Lazarus, sowie Pappenheim zur Degenerationstheorie bekannten. Auch Litten hielt die Körnung zunächst für eine Protoplasmadegeneration, erklärte sie dann aber doch für einen karyorhektischen Vorgang, nachdem er im Knochenmarke eines Falles von perniziöser Anämie eine auffallend reichliche Kernfragmentierung zu beobachten Gelegenheit hatte.

Gegenüber dieser Auffassung trat Grawitz dafür ein, dass die Körnung eine Degeneration des Zytoplasma bedeute, und dieser Ansicht haben sich in der Folge Bloch, Cohn, Senator, Hamel, Boellke u. A. angeschlossen. Die Gründe, welche Grawitz und seine Mitarbeiter, sowie Bloch gegen die Karyorhexis und für die Degeneration des Protoplasmas ins Feld führen, sind folgende:

Direkte Uebergangsformen zwischen den Kernbröckeln und der Protoplasmakörnung lassen sich nicht feststellen. Die Kernfragmente lassen sich durch ihre geringere Zahl, ihre grobe Struktur und den meist noch vorhandenen Kernrest von den Körnchen gut unterscheiden.

Die Körnchen finden sich auch neben dem intakten Kern.

Die Körnung der Erythrozyten findet sich oft als einzige Blutveränderung ohne Anwesenheit von Erythroblasten, z. B. bei Bleivergiftung.

Die Körnung findet sich nie im Knochenmark.

Die Körnung findet sich auch in mitotischen Erythroblasten.

Die Körnchen färben sich nicht mit Triazid.

Die Körnchen färben sich mit dem Methylgrün-Pyrnningemisch nicht grün wie die Kerne, sondern rot.

Die letzten beiden Gründe erscheinen mir nicht ganz einwandfrei, da sich die Körnchen mit konzentrierter Methylengrünlösung deutlich färben. Dass sie bei Anwendung von Triazid ungefärbt bleiben und im Methylgrün-Pyroningemisch eine grössere Affinität zum Pyronin offenbaren, lässt sich auch dadurch motivieren, dass Methylgrün an sich ein schwacher Farbstoff ist und bei dem Kernzerfall, der immer gleichzeitig



mit Karyolysis einhergeht, die Kerntrümmerchen einen verminderten Chromatingehalt zeigen. Ja, es wäre sogar möglich, dass sie sich mit zunehmender Zersplitterung chemisch derart verändern, dass sie azidophil werden. Wissen wir doch, dass die normalerweise azidophilen Erythrozyten unter Umständen auch basophile Eigenschaften zeigen (Polychromasie), warum sollte beim Kern nicht gelegentlich das umgekehrte Verhalten Platz greifen? Auch erwähnte ich bereits oben, dass an der differenziellen Färbung von Kern (grün) und Körnchen (rot) mit Methylgrün-Pyronin eventuell die Fixation durch Erhitzen schuld ist, da dieselbe bei jeder anderen Fixierung misslingt.

Wenn ich demnach die beiden letzten Bedenken gegen die Kernabkunft der Körnchen nicht ganz anerkennen kann, so erscheinen mir die übrigen Einwände allerdings schwerwiegender.

Bei meinen diesbezüglichen Studien konnte ich dieselben zum Teil bestätigen. Auch ich vermochte zwar vielfach kleine und kleinste abgesprengte Fragmente im Umkreise der Kerne von Erythroblasten festzustellen, indes habe ich mich davon überzeugt, dass ein fliessender Uebergang zwischen ihnen und der zierlichen Protoplasmakörnung nicht zu konstatieren ist. Auch die recht oft anzutreffende Granulierung neben gänzlich intaktem, kreisrunden Kern dürfte mit Recht gegen die Abstammung derselben vom Kern geltend gemacht werden. Die Anhänger der Karyorhexis gehen meines Erachtens zu weit, wenn sie zur Erklärung dieser Tatsache die Präexistenz eines Doppelkernes supponieren (Engel, Jawein, Schmidt) oder eine Kernzertrümmerung im Augenblick der Kernteilung, oder gar ein stetiges Nachwachsen des Kernrestes (Schmidt). Auch das reichliche Auftreten der Körnung ohne gleichzeitiges Erscheinen von Erythroblasten wäre bei der Annahme einer Provenienz aus dem Kern kaum zu verstehen, wenn man nicht, wie es vielfach geschehen ist, annehmen wollte, dass die eigentliche Karyorhexis in ihrem Anfangsstadium im Knochenmark vor sich ginge. Dass aber im Knochenmark niemals gekörnte Erythrozyten und Erythroblasten zu finden sind, ist oft hervorgehoben und kann meinerseits durchaus bestätigt werden. Weder im Fötalmark, noch in demjenigen der Erwachsenen habe ich unter normalen und pathologischen Verhältnissen je charakteristische gekörnte rote Blutkörperchen auffinden können. In Zellen mit Kernteilung habe ich die Körnung nicht beobachtet.

Aus allen diesen Gründen sind in mir Zweifel an der Richtigkeit meiner ersten Annahme aufgestiegen, dass die Körnung eine Karyorhexis bedeute. — Nach wie vor bin ich mit Neumann und Koelliker der Ansicht, dass die Entkernung der roten Blutkörperchen durch intrazelluläre Kernzerbröckelung zustande komme. Dafür sprechen die absolut eindeutigen Bilder, denen man so überaus häufig im normalen und pathologischen Knochenmark, sowie im anämischen Blut begegnet, die Kleeblatt-, Rosetten-, Stiefmütterchenformen der Kerne, die mehr



oder minder zahlreichen kleineren und grösseren abgesprengten Fragmente in ihrem Umkreise. Diese Karyorhexis verbindet sich stets mit einer Karyolysis, erkennbar an der schwächeren Chromatinfärbung. Ehrlich und Bloch glauben, dass neben der Karyorhexis auch ein Kernaustritt (Rindfleisch) vorkomme, jedoch erscheint es fraglich, inwieweit bei dem Zustandekommen der exzentrischen Lagerung, des Austritts an der Peripherie des Zellleibes oder des völligen Freiliegens der Kerne die Herstellung der Präparate, also technische Einflüsse eine Rolle spielen.

Das Kernloswerden der Erythroblasten geschieht also durch Karyorrhexis, aber die Granula der Erythroblasten und Erythrozyten scheinen nicht aus dieser Kernzerbröckelung hervorzugehen, sondern dem Protoplasma selbst zu entstammen.

In dieser Hinsicht bekenne ich mich demnach zu der Grawitzschen Auffassung, im übrigen jedoch bleibe ich meiner alten Ansicht treu, dass die Körnung des Cytoplasma der roten Blutkörperchen nicht, wie Grawitz behauptet, einen degenerativen Vorgang bedeute, sondern vielmehr als Ausdruck einer regenerativen Tätigkeit des Knochenmarks aufgefasst werden müsse.

Um dies zu begründen, sei es mir gestattet, nochmals ausdrücklich darauf hinzuweisen, dass die Körnung der roten Blutkörperchen stets Hand in Hand geht mit Polychromasie. Ich gehe in dieser Hinsicht noch weiter wie Hamel, welcher bereits darauf aufmerksam machte, dass die Granulierung der Erythrozyten sehr oft mit Polychromatophilie vereint sei und eine gewisse Vorliebe für die polychromatophilen Zellen zeige. Nach meiner Erfahrung findet sich die Körnung selten in gänzlich orthochromatischen, besonders häufig in polychromatischen roten Blutkörperchen und niemals als alleinige Blutveränderung ohne gleichzeitige Polychromasie.

Ueber die Bedeutung der Polychromatophilie gibt es verschiedene Auffassungen.

Bekanntlich hat Ehrlich sie für eine Degeneration der roten Blutkörperchen (ähnlich der Weigertschen Koagulationsnekrose) erklärt und „anämische Degeneration" der Erythrozyten benannt. Er war der Ansicht, dass bei den in Betracht kommenden Krankheiten durch schlechte Ernährung eine Seneszenz des Stromas zustandekomme und der geringe Hämoglobingehalt solcher Zellen in einer verminderten Bildung von Hämoglobin (Paraplasma) von seiten des veränderten Diskoplasma seinen Grund finde. Auch Maragliano und Castellino konstatierten die nämliche Veränderung bei den verschiedensten Krankheiten und erklärten sie für identisch mit Bildern, welchen sie bei der langsamen Nekrobiose normalen Blutes begegnet waren. Daher nahmen sie an, dass unter pathologischen Verhältnissen eine Nekrobiose der zirkulierenden Blutkörperchen zustande käme.

Dem gegenüber erklärte Gabritschewsky die polychromatophilen Erythrozyten für jugendliche, auf einer gewissen Stufe stehen gebliebene Elemente, da die Erythroblasten (auch solche mit Kernteilung) ebenfalls polychromatophil seien und sich bei Vögeln und Reptilien die jüngsten Formen in gleicher Weise färbten. Dieser Auffassung Gabritschewskys habe ich mich in meinen Arbeiten rückhaltlos an-



geschlossen, da ich die polychromatische Färbung bei perniziöser Anämie und Bothriozephalusanämie sowohl in vielen Normo- als auch in den meisten Megaloblasten, sowie in zahlreichen in Mitose befindlichen roten Blutkörperchen fand. Auch im noch lebenswarm fixierten Knochenmark (Rippenresektion) war eine grosse Zahl der Erythroblasten polychromatophil. Da es sich hierbei um eine Nachoperation zum Zwecke der Schliessung einer alten Empyemhöhle bei einem Patienten in trefflichem Zustande und vorzüglichem Allgemeinbefinden handelte, ist der Einwand, dass die Präparate einem heruntergekommenen Individuum entstammten, von der Hand zu weisen. Desgleichen konstatierte ich Polychromatophilie in fast sämtlichen kernhaltigen roten Blutkörperchen der embryonalen menschlichen Leber. Inzwischen haben sich auch Dunin, St. Klein u. A. zu Gabritschewskys und meiner Annahme bekannt.

Als im Jahre 1899 Engel gelegentlich eines Vortrages im Verein für innere Medizin zur Sprache brachte, dass die polychromatische Färbung physiologisch bei bestimmten frühen Entwickelungsphasen vorkomme, erkannte Ehrlich in der Diskussion die physiologische Polychromasie im Embryonalblute an, erklärte jedoch ihr Vorkommen im Blute der Erwachsenen nach wie vor als ein Degenerationszeichen. Auf dem gleichen Standpunkt steht Grawitz. In seiner „Klin. Pathologie des Blutes“ sagt er, dass die Polychromatophilie meist als Zeichen der Jugendlichkeit aufzufassen sei, also als regeneratives Symptom, daneben aber auch wohl unter Giftwirkung als Zeichen der Degeneration.

Die Auffassung Trojes der Polychromatophilie als Karyolyse teilen Zenoni, Jawein und Schmidt. Indes wird dieselbe schon allein dadurch widerlegt, dass die Mehrzahl aller kernhaltigen roten Blutkörperchen in Blut und Knochenmark, auch beim Embryo, sich polychromatophil färben, wobei der Kern gänzlich intakt und intensiv gefärbt erscheint, ja sich sogar oft im Zustand der Mitose befindet.

Somit wird seitens sämtlicher Autoren zugegeben, dass die Polychromatophilie ein Ausdruck der Jugendlichkeit roter Blutkörperchen sei, wenn auch Ehrlich und Grawitz noch daran festhalten, dass sich degenerierte Erythrozyten ebenfalls polychromatisch färben. Für das erstere liegen Beweise vor, während letzteres nur eine Vermutung ist. Wenn Ehrlich die Zerklüftung der Begrenzungen als Beweis für die Degeneration anführt, so lässt sich dagegen einwenden, dass alle judendlichen Blutzellen, rote wie weisse, bekanntlich recht fragile, leicht alterierbare Gebilde sind, welche bei der Herstellung der Präparate in erster Reihe Formveränderungen erleiden. Ich erinnere an die bis zur Unkenntlichkeit veränderten jungen Lymphozyten auf Deckglaspräparaten lymphämischen Blutes, die von Gumprecht als degenerierte Formen, als Ausdruck des gesteigerten Unterganges weisser Blutzellen angesprochen wurden, der bei Leukämie mit der vermehrten Produktion Hand in Hand gehen sollte. Ich vermochte den Nachweis zu führen, dass diese schattenhaften Kerngerüste mit dem kaum noch wahrnehmbaren Protoplasmarest durch die Herstellung der Trockenpräparate alterierte jugendliche Lymphozyten seien. Weiterhin wäre daran zu erinnern, dass auch die jugendlichsten Formen der Erythroblasten, die Megaloblasten, meist gebuchtete, oft sogar zerklüftete Umrisse zeigen. Demnach möchte ich die Zerklüftung der Begrenzungen der polychromatophilen Erythrozyten ebenfalls eher als ein Zeichen der Jugendlichkeit dieser Elemente ansehen, als, wie Ehrlich es will, als einen Ausdruck der Degeneration.



Haben wir somit erkannt, dass die Polychromatophilie ein Charakteristikum der Jugendlichkeit der roten Blutkörperchen bildet, so sind wir meines Erachtens imstande, daraus auch einen Schluss auf die Bedeutung der gekörnten roten Blutkörperchen zu ziehen und auch sie als jugendliche, regenerative Formen anzusprechen, wenn wir folgende oben bereits ausführlicher berichtete Tatsachen nochmals rekapitulieren.

Wir haben gesehen, dass die Granulierung der Erythrozyten stets mit einer mehr minder hochgradigen Polychromatophilie im Blute einhergeht. Beide bilden zuweilen das allererste Symptom beginnender anämischer Zustände irgendwelcher Art. Die Körnung bevorzugt ganz auffallend gerade die polychromatophilen Erythrozyten. Dabei lässt sich, worauf ich ganz besonders hinweise, in der Regel feststellen, dass mit der Intensität der polychromatophilen Färbung meist auch die Anzahl und die Feinheit der Granula zunimmt, derart, dass mitunter der Erythrozyt bei intensiver polychromatischer Färbung gleichsam aus feinsten eng an einander geschmiegten Körnchen zusammengesetzt erscheint, die nur bei stärkster Vergrösserung und genauester Betrachtung noch als distinkte Gebilde imponieren. Je geringer die Polychromatophilie, desto gröber werden die Granula, desto geringer wird ihre Zahl, desto weiter liegen sie auseinander. Es lassen sich somit unzählige Uebergänge zwischen der diffusen Polychromatophilie mit eben beginnender Differenzierung allerfeinster Körnchen und den groben, spärlichen (ca. 20—30), von einander durch grössere Abstände getrennten Körnern bereits orthochromatischer oder wenigstens fast orthochromatischer Erythrozyten auffinden (s. Tafel V). Es liegt mir durchaus fern, daraus etwa den Schluss ziehen zu wollen, dass dies den physiologischen Vorgang des Schwindens der Polychromatophilie, d. h. des Ausreifens des jugendlichen zum normalen Erythrozyten darstelle. Wäre es der Fall, so müssten wir im embryonalen Blute, im Blute des Neugeborenen, im Knochenmark vom Embryo und von Erwachsenen neben der Polychromatophilie auch die Körnung nachweisen können. Vielmehr glaube ich aus den angeführten Tatsachen entnehmen zu können, dass nur unter gewissen anormalen Verhältnissen, namentlich bei anämischen Zuständen, Polychromasie und Körnung im Blute nebeneinander auftreten, und zwar als gleichwertige, identische Phänomene. Es muss wohl eine Veränderung des Blutplasmas chemischer oder physikalischer Natur (Hydrämie, veränderter Salzgehalt, Gaswechsel) sein, welche ihrerseits den polychromatophilen Erythrozyten ein anderes Aussehen verleiht. Das Knochenmark entsendet bei anämischen Zuständen jugendliche, noch polychromatophile Erythrozyten als Reservematerial ins Blut. Die an ihr Diskoplasma gebundene Substanz, welche die Polychromatophilie, d. h. Baso-



philie bedingt, wird nun in der Zirkulation durch den Einfluss des veränderten Blutplasmas zu distinkten im Protoplasma suspendierten Partikelchen umgestaltet, gleichviel, ob es sich hierbei um ein Zusammenfliessen zu feinsten Tröpfchen oder um einen festen Niederschlag handelt. Ich sehe die Körnung also lediglich als eine Modifikation der Polychromatophilie an, nicht als eine Degeneration der Erythrozyten. Dass sich dabei nicht alle polychromatischen roten Blutkörperchen gleichmässig in gekörnte umwandeln, ist wohl verständlich, da sie ja zu verschiedenen Zeitpunkten vom Knochenmark ins Blut übergetreten sind, und zu ihrer Umgestaltung sehr wahrscheinlich eine längere Berührung mit dem alterierten Blutplasma erforderlich ist.

So wird es uns auch verständlich, warum wir weder unter normalen noch pathologischen Verhältnissen im Knochenmark gekörnte rote Blutkörperchen finden, selbst in den Fällen, bei denen die Körnung im Blute eine eminent reichliche ist.

Auch das Fehlen der Körnung bei aplastischer perniziöser Anämie im Gegensatz zu der gewöhnlichen Biermerschen Form wird dadurch erklärt, da bei der völligen Erlahmung der regenerativen Funktion des Knochenmarks keine jugendlichen Elemente ins Blut entsendet werden. Vielleicht dürfte auch das Ausbleiben der Körnung bei Tuberkulose mit sekundärer Anämie darauf zurückzuführen sein, dass gerade das tuberkulöse Virus die regenerative Tätigkeit des Knochenmarks lahm legt.

Gegen die Grawitzsche Degenerationshypothese und für meine Auffassung spricht vor allem, dass sich die gekörnten Erythrozyten und Erythroblasten ausser ihrem Körnchengehalt morphologisch in keiner Weise von dem nicht gekörnten unterscheiden, abgesehen von der vielfach erheblicheren Grösse, die ja ebenfalls für jugendliche, polychromatische Elemente charakteristisch ist (Gabritschewsky). Im übrigen aber zeigen sie meistens keinerlei Formveränderung, die an einen degenerativen Prozess denken lassen kann.

Wenn Grawitz und seine Mitarbeiter den Verfechtern der Kernabkunft der Granula entgegenhalten, dass sich die Granulierung in Erythroblasten auch neben intaktem Kern oder gar bei Mitosen findet, so lässt sich der nämliche Einwand auch mit demselben Rechte gegen ihre Degenerationstheorie verwerten, aber wohl verstehen, wenn wir die Körnung als eine der Polychromatophilie analoge Veränderung des Protoplasmas ansehen.

Für das Zustandekommen der Körnung mache ich also eine Alteration des Blutplasmas zur Vorbedingung, sie dürfte demnach unter normalen Verhältnissen beim Menschen nicht vorkommen. Und in der Tat habe ich granulierte Erythrozyten bei Gesunden weder im Blute noch Knochenmark je nachweisen können.



Ich fahndete nach ihnen vergeblich im Blute von drei Neugeborenen, das unmittelbar post partum entnommen war; es fanden sich Polychromasie, Normoblasten, einzelne kleine Megaloblasten, aber keine gekörnten roten Blutkörperchen.

Auch habe ich das Blut und das Mark eines 10wöchentlichen und $5^1/_2$monatlichen ganz frischen Fötus unmittelbar nach der Geburt fixiert und untersucht. Ich konstatierte ebenfalls starke Polychromasie, reichlich Normo- neben spärlichen Megaloblasten, alle polychromatophil, aber keine Körnung. Dieser negative Befund entspricht der Angabe Boellkes, dass bei embryonalen resp. neugeborenen menschlichen Individuen die Körnung unter physiologischen Verhältnissen nicht vorkommt.

Anders aber bei Tieren! Manche Tiere, vor allem Kaninchen und Meerschweinchen, haben im Blute unter normalen Verhältnissen bereits Polychromatophilie einzelner roter Blutkörperchen. Aus der Literatur ist nun zu ersehen, dass gerade bei solchen Tieren mit physiologischer Polychromasie des öfteren auch Körnung beobachtet wurde, obwohl besondere Erkrankungen nicht vorlagen. Auch ich konstatierte bei einem kräftigen, gesunden, soeben vom Lande angekauften, weiblichen Kaninchen eine deutliche und reichliche Granulierung der Erythrozyten, wobei es ganz besonders auffiel, dass dieselbe fast einzig und allein die polychromatophilen Elemente betraf. Auch hierbei war bemerkenswert, dass die dunkler blaugefärbten Erythrozyten reichlichste, feinere, sehr dicht aneinander liegende Granula aufwiesen, während letztere bei hellerer Färbung des Zellteiles immer gröber, spärlicher und distinker wurden.

Der nämliche Befund wurde bei demselben Kaninchen monatelang öfters erhoben, allerdings schwankte die Anzahl der gekörnten Erythrozyten nicht unbeträchtlich, anscheinend ohne jede Veranlassung. Andere unter denselben Bedingungen gehaltene Kaninchen wiesen keine Körnung auf. Das erwähnte Kaninchen gebar 6 Junge, von denen 2 (im 3. Monat untersucht) ebenfalls gekörnte polychromatische Erythrozyten im Blute zeigten, das eine in ganz besonders reichlicher Menge.

Auch Ehrlich stellte diese Körnung bei Kaninchen fest, desgleichen Bloch bei einem Meerschweinchen, Loewenthal bei 7 Meerschweinchen und 3 Kaninchen, Boellke bei mehreren Kaninchen 1—2 Tage nach der Geburt. Loewenthal ist der Ansicht, dass bei der Entstehung der Körnung die Lebensbedingungen von Einfluss sind; er fand, dass dieselbe bei Freiluftbehandlung abnahm, ja z. T. sogar verschwand. Auch ein Einfluss der Witterung war feststellbar, bei nassem, kalten Wetter wurden die gekörnten Erythrozyten reichlicher. Auch Grawitz hat ja den Einfluss klimatischer Faktoren in der Weise geprüft, dass er weisse Mäuse, die ebenfalls physiologische Polychromatophilie aufweisen, dauernd im Wärmeschrank bei 37—40° C. beliess.



Vom 8. Tage ab trat alsdann Vermehrung der polychromatophilen Erythrozyten und Körnung in die Erscheinung. Boellke führt den Körnchenbefund bei seinen 1—2 Tage alten Kaninchen auf den Umstand zurück, dass dieselben von der Mutter verlassen waren, kein genügend warmes Lager hatten und ohne Nahrung blieben. Wie man auch über die Entstehung dieser Körnung bei Tieren denken mag, das steht jedenfalls fest, dass Tiere, bei denen Polychromatophilie physiologisch ist, und zwar, wie es scheint, nur solche, ganz besonders zur Körnchenbildung in den Erythrozyten tendieren. Nach meinen Untersuchungen sind es vor allem, wenn nicht ausschliesslich die polychromatophilen Zellen, welche Granulierung annehmen. Auch diese Tatsachen scheinen mir einen weiteren Beweis zu liefern, dass die Körnchenbildung mit der Polychromatophilie zusammenhängt.

Als sicherster Beweis, dass die Körnung der Erythrozyten kein degenerativer Vorgang ist, erscheint mir ihr konstantes Vorkommen bei den Embryonen der weissen Maus unter physiologischen Bedingungen. Diese interessante Tatsache ist von Pappenheim festgestellt und von Engel, Bloch und Schmidt bestätigt worden. Auch ich konstatierte in dem Blute von 6 etwa 12tägigen Embryonen einer weissen Maus folgendes (s. Tafel V): Fast ein Drittel aller roten Blutkörperchen sind polychromatophil. Die übergrosse Mehrzahl aller Erythrozyten zeigt deutliche, meist gröbere Körnung, vor allem die orthochromatischen Elemente. Unter den polychromatischen sind nur relativ wenige gekörnt und enthalten dann gewöhnlich feine zierliche Granula. Daneben finden sich spärliche nicht gekörnte Normoblasten mit kleinem pyknotischen Kern. — Die mütterliche Maus liess im Blute, abgesehen von der physiologischen Polychromasie, nichts Besonderes erkennen, Körnung der Erythrozyten fehlte gänzlich.

Wer einmal diese Bilder embryonalen Mäuseblutes vor Augen gehabt hat, wird den Gedanken, dass die Körnung der Erythrozyten ein Degenerationszeichen sei, kaum mehr festhalten können, da hier doch sicherlich nur ein physiologischer Zustand in Frage kommt, die Granulierung der Erythrozyten in diesem Falle unstreitig nichts weiter sein kann, als der Ausdruck der Jugendlichkeit, analog der Polychromatophilie. Weder morphologisch noch tinktoriell vermochte ich die geringste Differenz zwischen dieser Körnung und dem Befunde bei anämischen Zuständen und bei experimentell anämisch gemachten Tieren festzustellen.

Nach unserer oben mitgeteilten Auffassung über die Provenienz und Bedeutung der Körnung müssen wir daher annehmen, dass das Blutplasma mancher Tiere gelegentlich auch unter normalen Verhältnissen in chemischer oder physikalischer Beziehung eine Beschaffenheit aufweist, wie es beim Menschen nur bei anämischen Zuständen zu finden ist, und



dass dies bei Mäuseembryonen die Norm bildet. Die Folge davon ist, dass die polychromatische Färbung der Erythrozyten zum Teil in modifizierter Form als Körnung zur Beobachtung gelangt.

Im Vorhergehenden habe ich die Untersuchungsbefunde und Erwägungen aufgeführt, die mich veranlasst haben, die Körnung lediglich als Abart der Polychromatophilie, also als Ausdruck erhöhter regenerativer Tätigkeit des Knochenmarks aufzufassen, nicht als Degeneration im Sinne von Grawitz.

Im Folgenden sei es mir gestattet, noch auf einzelne Tatsachen ausführlicher einzugehen, welche Grawitz und seine Mitarbeiter zu Gunsten der Degenerationstheorie besonders hervorgehoben haben.

Grawitz und Boellke machen darauf aufmerksam, dass bei Blutverlusten nach aussen eine Granulierung der Erythrozyten im Blute nicht zustande komme, sondern lediglich eine starke Polychromasie, wobei die polychromatophilen Elemente deutliche Volumenvergrösserung aufweisen. Boellke hat nach systematischen Blutentziehungen bei Tieren keine gekörnten röten Blutkörperchen im Blute auftreten sehen, im Gegensatz zu Martin Cohn, welcher bei gleichen Versuchen an dem der Blutentleerung folgenden oder übernächsten Tage öfters Körnung beobachtete und zwar grösstenteils in polychromatophilen Blutscheiben. Diese Blutveränderung hielt mitunter bis zum siebenten Tage an. Cohn erklärt sie für eine Degeneration der Erythrozyten infolge von Hydrämie.

Ich habe vier experimentelle Blutentziehungen bei Kaninchen vorgenommen. Zwei Tiere starben am nächsten Tage, im Blute fanden sich keine gekörnten Erythrozyten. Nach den beiden anderen Aderlässen trat deutliche Körnung in polychromatischen roten Blutkörperchen auf, einmal spärlich und erst nach ca. 4 Tagen, das andere Mal reichlicher und schon nach 24 Stunden. Gleichzeitig zeigten sich im Blute vereinzelte, nicht gekörnte Normoblasten. Erst nach weiteren 4 Tagen verhielt sich das Blut wieder normal.

Somit erscheint es nach Cohns und meinen Experimenten unzweifelhaft, dass Blutentziehungen bei Tieren zur Körnung führen, allerdings bei Tieren, die, wie wir oben gesehen haben, eine gewisse Tendenz zur körnigen Umwandlung ihrer polychromatophilen Erythrozyten offenbaren. Dass es sich hierbei um einen regenerativen Vorgang handelt, dafür spricht die auch von Grawitz und Boellke gefundene Polychromasie, sowie der gleichzeitige Befund von Normoblasten, den ich erheben konnte. Die Differenz zwischen dem Ergebnis der Tierversuche und dem Blutbefund beim Menschen nach Blutverlusten erklärt sich wohl dadurch, dass letztere beim Menschen im Vergleich zu der experimentell entzogenen Blutmenge bei Tieren zu gering sind, und eben die erwähnte Blutalteration bei den Versuchstieren überhaupt leichter in die Erscheinung tritt.



Dass übrigens die Blutentziehung als Mittel empfohlen ist, die hämatopoetischen Organe zur stärkeren Tätigkeit anzureizen, ist eine seit Dyes' Publikation im Jahre 1883 bekannte Tatsache, ein Mittel, das von zahlreichen Autoren für anämische Zustände, besonders für Chlorose warm empfohlen wird (Wilhelmi, Scholz, Schubert, Kroenig). Auch v. Noorden gibt an, in $^1/_2$ Dutzend Fällen von Chlorose eine günstige Wirkung des Aderlasses gesehen zu haben, speziell in 2 Fällen brachte derselbe schnelles Aufblühen und völlige Heilung, nach vorheriger vergeblicher, monatelanger Behandlung mit Fe. v. Noorden warnt davor, diese günstigen Erfolge zu bespötteln: „man hat es mit Tatsachen zu tun, und vor Tatsachen muss man Achtung haben". Er erklärt die Wirkung so, dass bei Chlorose mangelhafte Blutneubildung stattfinde und es darauf ankäme, die blutbildenden Organe aus ihrer krankhaften Erschlaffung aufzurütteln, was durch Aderlass bewerkstelligt würde.

Grawitz und Boellke wiesen ferner darauf hin, dass im Gegensatz zu dem negativen Blutbefund bei Blutverlusten nach aussen bei solchen in den Magendarmkanal hinein fast immer gekörnte rote Blutkörperchen im Blute aufträten. Sie erklären letztere Tatsache dadurch, dass bei der Zersetzung von Blut im Intestinaltraktus Giftstoffe entstehen sollen, deren Resorption die Alteration der Erythrozyten verursache, dieselben also nach ihrer Ansicht zur Degeneration brächte. Als Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung führen diese Autoren des weiteren die Tatsache ins Feld, dass nach Darreichung der bekannten künstlichen Blutpräparate ebenfalls granulierte Erythrozyten im Blute beobachtet würden.

Die Angabe, dass bei Blutungen in den Magendarmkanal hinein Körnung im Blut auftritt, kann ich durchaus bestätigen. Bei drei derartigen Fällen (septische Darmblutung, Carcinoma ventriculi, Ulcus ventriculi) war der Befund ein positiver, in 2 Fällen sogar ein relativ reichlicher. Indes möchte ich die Erklärung von Grawitz nicht ohne weiteres akzeptieren. Zunächst erscheint es mir nicht recht verständlich, warum gerade durch Blutzersetzung im Darm derartige Gifte zustande kommen sollen, nicht auch durch die Verdauung anderer Eiweissstoffe. Zudem halte ich den Einwand Schmidts, dass sich viele Tiere doch fast ausschliesslich von Blut nähren (Marder, Frettchen etc.) für durchaus gerechtfertigt. Wenn Boellke demgegenüber auf den Unterschied im anatomischen Bau der Verdauungsorgane der Herbivoren und Karnivoren hinweist, so lässt sich dagegen wieder geltend machen, dass es sich beim Menschen doch nicht um Herbivoren, sondern um Omnivoren handelt.

Die alten Spartaner haben, um ein klassisches Beispiel anzuführen, ihre Körperkraft und Wehrhaftigkeit, wie die Ueberlieferung lehrt, neben der Stählung ihres Körpers vornehmlich dem Genusse ihres täglichen



Hauptgerichts bei den Syssitien, der schwarzen Suppe, zu verdanken. Jedenfalls scheint es nicht, dass dieselbe einen direkt schädigenden anämisirenden Einfluss auf sie ausgeübt hat.

Was fernerhin das Auftreten der Körnung nach Gebrauch von Blutpräparaten anbelangt, so habe auch ich bei 15 Fällen von Blutarmut das Blut vor und nach längerer Anwendung von Eubiose, Hämatogen, Krewels Sanguinalpillen, Finsens Hämatin-Albumin zu wiederholten Malen untersucht und kann die Angaben Boellkes durchaus bestätigen. Nach etwa 2 bis 3 wöchiger Darreichung obiger Präparate, besonders deutlich wie es scheint von Hämatogen, tritt vielfach aber nicht ausnahmslos eine Körnung auf, auch hier fast nur in polychromatischen Blutscheiben und zwar meist in feiner Form. Ich gebe Schmidt vollkommen recht, wenn er sagt, dass dieser Befund eher für eine Bluterneuerung als für eine Blutdegeneration durch den Gebrauch der Hämoglobinpräparate zu sprechen scheine. Wenn Boellke diese Ansicht deshalb bestreitet, weil der Allgemeinzustand und der sonstige Blutbefund keine Unterschiede von den Kontrollpersonen bot, so möchte ich darauf hinweisen, dass schon allein die Polychromasie und die Vorliebe der Körnung für die polychromatischen Erythrozyten zu Gunsten einer Regeneration spricht. Grawitz folgert aus dem Befunde der Körnung nach Anwendung von Hämoglobinpräparaten, dass derselbe ein schlechtes Licht auf die Wirkung dieser Mittel zu werfen imstande sei. Hiergegen lassen sich mit Recht die guten Erfahrungen ins Feld führen, die wohl ein jeder Praktiker bei anämischen Patienten mit diesen Blutpräparaten des öfteren gemacht hat. Zum mindesten ist mir nicht bekannt, dass jemals eine direkte weitere Blutschädigung durch dieselben selbst bei schweren Fällen von Chlorose und Anämie sicher festgestellt ist. Als Kuriosum möchte ich erwähnen, dass eine Patientin aus meiner Praxis $1^1/_4$ Jahr ununterbrochen Eubiose gebraucht hatte, ohne dieselbe auch nur einen Tag auszusetzen, angeblich mit hervorragendem Erfolge in Bezug auf Gesichtsfarbe und Allgemeinbefinden. Da ich sie erst nach dieser Kur sah, konnte ich nur bestätigen, dass das Aussehen ein vortreffliches war.

Den Befund der Körnung bei Blutungen in den Intestinaltraktus hinein können wir uns wohl am besten in der Weise deuten, dass ein Teil des Blutes, besonders bei längerem Verweilen im Darme, wieder zur Resorption gelangt. Es übt dann einen gleichen Reiz auf die hämatopoetischen Organe aus wie eine enorm grosse Dosis eines Hämoglobinpräparates, der natürlich nur ein vorübergehender ist. Nach Orth (Randbemerkung zur Boellkeschen Arbeit) muss auch die Möglichkeit berücksichtigt werden, dass Erythrozyten aus dem Darmkanal resorbiert und durch den Ductus thoracicus dem Blute wieder zugeführt werden.

Unter den Gründen, welche Grawitz und seine Mitarbeiter für ihre Degenerationstheorie geltend machen, betonen sie ganz besonders die



Tatsache, dass bei Bleiintoxikation die Körnung bereits in die Erscheinung tritt, bevor noch irgend eine andere Veränderung im Blute nachweisbar ist. Nun habe ich bereits mehrfach dagegen hervorgehoben, dass gleichzeitig stets Polychromasie zu konstatieren ist, und die Granulierung hauptsächlich an die polychromatophilen Erythrozyten gebunden ist. Ferner ist mehrfach in der Literatur der gleichzeitige Befund von Normo-, ja sogar Megaloblasten, allerdings in spärlichen Exemplaren und nur bei schwereren Fällen, hervorgehoben. Auch ich habe bei 2 hochgradigen Bleivergiftungen spärliche, zum Teil gekörnte Normoblasten aufgefunden (s. Tafel V).

Höchst interessant ist nun die Tatsache; dass bei experimentell erzeugter Bleiintoxikation in gleicher Weise wie nach Injektionen von Blutgiften sehr zahlreiche, zum Teil gekörnte Erythroblasten gleichzeitig mit der Körnung der Erythrozyten im Blute auftreten.

Es sei mir gestattet, in Folgendem 4 eigene Versuche voranzuschicken: Die benutzten Kaninchen zeigten vorher ein normales Blutbild.

Kaninchen I: Erhält Injektionen von plumb. acetic., in der ersten Zeit 0,5—0,8 g etwa jeden zweiten Tag, später 1,0 g täglich, in den letzten Tagen sogar 1,5—2,0 g. Es ging nach ca. 3 Monaten zugrunde. 2 Tage nach der ersten Injektion trat bereits reichliche Körnung in polychromatischen Erythrozyten auf, am Tage darauf spärliche, zum Teil gekörnte Normoblasten. Später wird die Körnung reichlicher; gröbere Körnchen finden sich auch in orthochromatischen Blutzellen. Auch die Normoblasten werden immer zahlreicher und zeigen vielfach grobe Körnung, namentlich diejenigen mit orthochromat. Protoplasma. Während die gekörnten Erythrozyten an Zahl mitunter erheblich schwanken, nimmt die Zahl der Erythroblasten namentlich der gekörnten, gradatim zu. Letztere haben schliesslich zum Teil Megaloblastentypus, namentlich in den allerletzten Tagen ante exitum. Zu dieser Zeit findet sich auch starke Leukozytose.

Knochenmark (noch lebenswarm fixiert): Zahlreiche Erythroblasten zum Teil von Megaloblastentypus. Viele Normoblasten zeigen Kleeblatt-, Rosettenform, beginnende Karyorhexis. Kein einziger Erythrozyt gekörnt, dagegen ganz vereinzelte gekörnte Normoblasten.

Kaninchen II: Erhält Injektionen von plumb. acetic. 1,0 g täglich. Exitus nach 9 Tagen. Am Tage nach der ersten Injektion treten vereinzelte nicht gekörnte Normoblasten, am Tage darauf Körnung in polychromat. Erythrozyten auf. Gleichzeitig zeigen die etwas reichlicher werdenden Normoblasten deutliche Körnung. Von Tag zu Tag wird die Körnung (meist in polychromat. Erythrozyten) reichlicher, desgleichen die Erythroblasten (1—5 pro Gesichtsfeld), welche zum grössten Teil deutlich grob gekörnt sind, namentlich solche mit orthochromatischem Protoplasma. Es tritt Leukozytose auf. Zuletzt nähern sich manche Erythroblasten dem Megaloblastentypus.

Knochenmark (noch lebenswarm fixiert). Weder in Erythrozyten, noch in Erythroblasten Körnung zu konstatieren.

Kaninchen III: Erhält Injektionen von Phenylhydrazin, täglich 0,05 g. Exitus nach 4 Tagen. Am Tage nach der ersten Injektion Auftreten spärlicher Normoblasten, spärliche Körnung polychromat. Erythrozyten. In den folgenden Tagen zunehmende Körnung, namentlich in den polychromat. Blutscheiben rasche Vermehrung der Normoblasten, von denen die orthochromatischen meist grob gekörnt erscheinen.



Leukozytose. Zuletzt sehr erhebliche Polychromasie, die polychromat. Elemente bis dreimal so gross als die orthochromat.

Knochenmark (lebenswarm fixiert): Zahlreiche Normo- und Megaloblasten, letztere zum Teil in indirekter Kernteilung begriffen. Normoblastenkerne zum Teil zerklüftet, fragmentiert. In den Erythrozyten keine Körnung, in ganz vereinzelten Normo- und Megaloblasten grobe Körnung des Protoplasmas.

Kaninchen IV: Erhält jeden 2.—3. Tag 0,025 g Phenylhydrazin, später täglich 0,025 g, zuletzt täglich 0,05. Exitus nach 1 Monat. Am Tage nach der ersten Injektion Ueberschwemmung des Blutes mit zum Teil gekörnten Normoblasten (2—4 pro Gesichtsfeld), gleichzeitig mässig reichliche Anzahl gekörnter Erythrozyten. Später zu verschiedenen Zeiten starkes Schwanken der Zahl der gekörnten Erythrozyten und Erythroblasten. Zeitweise sehr hochgradige Polychromasie, mitunter so stark, dass das Präparat nach der Tinktion makroskopisch keine grünliche (wie normal), sondern eine deutlich blaue Farbe zeigt. Die polychromatophilen Elemente auffallend gross. Unter den Normoblasten besonders die orthochromatischen grob gekörnt. Ab und zu neue Normoblastenkrisen (4—5 auf jedem Gesichtsfeld). Die gekörnten Erythrozyten verschwinden mitunter vorübergehend ganz, um dann wieder reichlich aufzutreten, während Erythroblasten stets zu konstatieren sind. In den orthochromat. Erythrozyten Körnung gröber, mitunter nur ganz vereinzelte Körnchen oder Körnchenhaufen oder Klümpchen in ihnen. Zuletzt starke Leukozytose.

Knochenmark (lebenswarm fixiert): Sehr reichliche Megalo- und Normoblasten, die Kerne der letzteren meist gelappt oder fragmentiert. In Megaloblasten vielfach Mitosen. Keine Körnung.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die morphologischen Blutveränderungen bei experimenteller Blei- und Phenylhyrazinintoxikation ziemlich die gleichen sind. Als etwas der letzteren Eigentümliches sei nur ein auffallender Reichtum des Blutes an polychromatischen, stark vergrösserten Erythrozyten auf der Höhe der Vergiftung hervorgehoben. Auch habe ich die „Agglutination“ der ursprünglich im Protoplasma diffus verteilten Körnchen zu Häufchen und grösseren Klümpchen nur bei Phenylhydrazinvergiftung feststellen können.

Dagegen haben beide Intoxikationen das gemein (s. Tafel V), dass sehr rasch (nach 24—48 Stunden bereits) eine Körnung der Erytrozyten auftritt, und zwar meist zunächst der polychromatischen, später aber auch der orthochromatischen. In den ersteren pflegt die Körnung zahlreicher und zierlicher, in den letzteren spärlicher und gröber zu sein. Gleichzeitig erscheinen konstant Erythroblasten im Blute, deren Zahl mitunter eine sehr erhebliche ist (3—5 auf jedem Gesichtsfeld), ähnlich den von v. Noorden angegebenen Blutkrisen, woran auch die damit oft verbundene Leukozytose erinnert. Unter den kernhaltigen roten Blutkörperchen, die meist Normoblastentypus zeigen, nur einzelne sich im letzten Stadium dem Megaloblastentypus nähern, weist ein Teil deutlich granuliertes Protoplasma auf, während die Kerne normale Form und Färbung zeigen. Ganz regelmässig lässt sich dabei feststellen, dass die Erythroblasten mit polychromatophilem (dunkelblauem) Protoplasma keine Körnung zur Schau tragen, während solche mit fast oder ganz ortho-



chromatischem (hellblauem) Zellleib grobe Granula aufweisen. Mit der Abnahme der Polychromatophilie macht sich eine Auflösung der diffusen Blaufärbung in feine zahlreiche mehr minder dicht an einander gelagerte Körnchen bemerkbar. Wir treffen hier also genau die nämlichen Uebergänge von der Polychromatophilie zur Körnung wie im anämischen Menschenblute. Die Anzahl der gekörnten Erythrozyten und der Erythroblasten, desgleichen die Intensität der Polychromasie steigert sich im allgemeinen nicht im Verhältnis zur Menge des zugeführten Giftes, sondern erleidet oft in ganz regelloser Weise die grössten Schwankungen, auch bei täglich gleichbleibender Giftzufuhr. Diese Schwankungen sind bei den gekörnten Erythrozyten noch ausgesprochener, als bei den Erythroblasten, wie es scheint. Zuweilen hatte es den Anschein, als reagierten die Tiere mit der Zeit weniger intensiv auf die Gifte, als träte eine Gewöhnung ein, eine Tatsache, auf welche übrigens schon Hamel die Aufmerksamkeit gelenkt hat.

Besonders bemerkenswert ist nun das Fehlen von gekörnten roten Blutkörperchen im Knochenmark bei allen 4 Versuchstieren, obwohl dieselben doch noch kurz vor dem Exitus so überaus reichlich im Blute zu konstatieren waren. Es ist das der beste Beweis, dass die Granulierung erst dann einsetzt, wenn die Erythrozyten aus dem Marke ins zirkulierende Blut übergetreten sind, also dem Einflusse des Blutplasmas ausgesetzt sind. Wenn ich bei Kaninchen I (Bleivergiftung) und Kaninchen III (Phenylhydrazinvergiftung) nach langem sorgfältigen Durchmustern vieler Knochenmarkpräparate ganz vereinzelten gekörnten Erythroblasten begegnete, so stand das doch immerhin im schroffsten Gegensatz zu der enormen Anzahl im Blute. Wahrscheinlich werden sie den Blutgefässen entstammen.

Die experimentelle Erzeugung der Körnung ist vielfach mit Erfolg ausgeführt worden. Sabrazès, Bourret et Léger haben Meerschweinchen Bleiazetat intraperitoneal injiziert; White and Pepper gaben Hunden Bleisalze innerlich, Hamel machte dieselben Versuche an weissen Mäusen; Bloch verabreichte Toluilendiamin und Pyrodin Kaninchen per os und subkutan, Moritz Blei und Pyrodin Kaninchen und weissen Mäusen, Straass Pyrodin Fröschen und Kaninchen, Loewenthal Zinnchlorür und Cersulfat Meerschweinchen, Schmidt Blei und Phenylhydrazin Kaninchen.

Ueberall wird von positiven Befunden in Bezug auf die Körnung der Erythrozyten berichtet.

Auffallend ist es, dass der Erythroblasten wenig Erwähnung getan wird. Nur Sabrazès, Bourret et Léger heben das gleichzeitige Auftreten der kernhaltigen roten Blutkörperchen ganz besonders hervor und machen ebenfalls auf die Körnung derselben aufmerksam. Diese Autoren entscheiden sich ebenfalls dafür, dass die Körnung auf eine



gesteigerte Hämatopoiese zurückzuführen sei und führen gegen die Grawitz'sche Degenerationstheorie noch folgende von ihnen angestellten Versuche ins Feld: Durch Einwirkung von Bleiazetat aufs Blut in vitro entsteht keine Körnung; ebensowenig erzielten sie diese Blutveränderung, wenn sie ligaturierte Glieder von Tieren mit einer Lösung dieses Salzes infiltrierten.

Aus meinen und den literarisch mitgeteilten Versuchen geht also hervor, dass gleichzeitig mit der Körnung die für gesteigerte regenerative Tätigkeit des Knochenmarks charakteristischen Blutveränderungen (Polychromasie, Erythroblasten) in die Erscheinung treten und zeitweise ausserordentlich hochgradig werden. Schliesslich erreichen sie sogar einen derartigen Grad, dass sie an das Blutbild bei perniziöser Anämie erinnern (Fragmentation der Kerne der Normoblasten, Megaloblasten), ein Zeichen, dass die Regenerationstendenz zuletzt eine exzessive wird. Auch das Knochenmarkbild unterscheidet sich kaum von dem der perniziösen Anämie, vor allem finden sich im Mark die charakteristischen Einschnürungs- und Karyorhexisformen der Normoblastenkerne, zahlreiche Megaloblasten, z. T. in Mitose befindlich. Alles deutet demnach in Blut und Knochenmark auf eine exzessive Regeneration in den blutbildenden Organen hin. Die auffallende Differenz aber zwischen Mark und Blut hinsichtlich der Körnung ist nur dadurch zu erklären, dass der Zellleib der jugendlichen ins Blut übergetretenen roten Blutkörperchen (polychromatophilen Erythrozyten und Erythroblasten) hierselbst durch ein anormales Blutplasma eine Veränderung erfährt, die nach dem oben Ausgeführten als eine degenerative Alteration nicht angesehen werden kann, sondern lediglich als eine Modifikation, eine Abart der Polychromatophilie. Kernlose und kernhaltige rote Blutkörperchen werden in gleicher Weise betroffen. Aus den polychromatischen Elementen gehen durch die Zusammenziehung der polychromatischen Substanz zu distinkten Körnchen schliesslich grobgekörnte orthochromatische Blutscheiben hervor.

Literatur.

S. Askanazy, Zeitschr. f. klin. Med. 1893. Bd. 23; 1895. Bd. 27; Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1897. Bd. 59; 1900. Bd. 68. — Behrend, Deutsche med. Wochenschr. 1899. No. 42. S. 253. — Bettmann, cf. Bloch, Deutsche med. Wochenschr. 1899. No. 46. S. 279. — Bloch, Deutsche med. Wochenschr. 1899. No. 46. S. 279; Zeitschr. f. klin. Med. 1900. Bd. 43. S. 420. — Boellke, Virch. Arch. 1904. Bd. 176. S. 47. — Cohn, Münchn. med. Wochenschr. 1900. No. 6. S. 186. — Dunin, Volkm. Samml. klin. Vortr. 1895. N. F. 135. — Dyes, Allg. med. Zentralztg. 1883. — Ehrlich, Berl. klin. Wochenschr. 1881. No. 3. S. 43;



Charité-Annalen. 1885. Bd. X. — Ehrlich und Lazarus, Nothnagels Spez. Path. u. Therapie. 1901. Bd. VIII. — van Emden und Kleerekooper, Weekblad voor Geneeskunde. 1904. No. 9. — Engel, Verhandl. d. Ver. f. inn. Med. zu Berlin. 1899. Bd. 18; Berl. klin. Wochenschr. 1899. No. 26; Zeitschr. f. klin. Med. 1899. Bd. 38. S. 30; Berl. klin. Wochenschr. 1900. No. 7. S. 155. — Frey, Deutsche med. Wochenschr. 1907. No. 6. S. 215. — Gabritschewsky, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1891. Bd. 28. S. 83. — Grawitz, Deutsche med. Wochenschr. 1899. No. 36; Berl. klin. Wochenschr. 1900. No. 7 u. 9; Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene. 1900. Bd. IV. S. 79; Berl. klin. Wochenschr. 1901. No. 24 u. No. 46; Deutsche med. Wochenschr. 1901. No. 52; 1905. No. 45; Klin. Pathologie des Blutes. Leipzig 1906. — Gumprecht, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1896. Bd. 57. S. 523. — Hamel, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1900. No. 3 u. 4. S. 357; Dtsch. med. Woch. 1902. No. 16 u. 17. — Jawein, Berl. klin. Wochensch. 1901. No. 35. S. 901. — O. Israel u. A. Pappenheim, Virch. Arch. 1896. Bd. 143. S. 419. — St. Klein, Wiener med. Presse. 1896. No. 28. S. 921. — Kölliker, Zeitschr. f. rat. Medizin. 1846. IV. — Krönig, Berl. klin. Wochenschr. 1896. No. 42 u. 43. — Lazarus, Dtsch. med. Wochenschr. 1896. V. B. No. 17. S. 105. — Litten, Deutsche med. Wochenschr. 1899. No. 44. S. 717. — Loewenthal, Dtsch. med. Wochenschr. 1902. No. 15. S. 254. — Lurjé, Russk. Wratsch. 1904. No. 17. — Maragliano u. Castellino, Zeitschr. f. klin. Med. 1892. Bd. 21. — Moritz, Deutsche med. Wochenschr. 1901. No. 5. S. 68; Petersburger med. Wochenschr. 1903. No. 50. — H. F. Müller, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1893. Bd. 51. — Neumann, Arch. der Heilkunde 1874. Bd. XV; Zeitschr. f. klin. Med. 1881. Bd. III. — v. Noorden, Charité-Annalen. 1891. Bd. 16. S. 224; Nothnagels Spez. Path. u. Ther. 1897. Bd. 8. — Pappenheim, Münchn. med. Wochenschr. 1901. No. 24. S. 989. — A. Plehn, Dtsch. med. Wochenschr. 1899. No. 28, 29 u. 30; Berl. kl. Wochenschr. 1900. No. 7. S. 153. — Rindfleisch, Arch. f. mikrosk. Anat. 1880. Bd. 17; Virch. Arch. 1890. Bd. 121. — Sabrazès, Bourret et Léger, Journal de Physiol. et de Pathol. gén. 1900. No. 6. — Schauman, Zur Kenntnis der sog. Bothriozephalusanämie. Berlin 1894. — P. Schmidt, Dtsch. med. Wochenschr. 1902. No. 44; Münchn. med. Wochenschr. 1903. No. 13. — Scholz, Die Behandlung der Bleichsucht mit Schwitzbädern und Aderlässen. Leipzig 1890. — Schubert, Die Blutentziehungskuren. Stuttgart 1896. — Schur und Loewy, Zeitschr. f. klin. Med. 1900. Bd. 40. S. 412. — Senator, Berl. klin. Wochenschr. 1900. No. 7. S. 153. — Strauss, Dtsch. med. Wochenschr. 1899. No. 44. S. 268; Berl. klin. Wochenschr. 1900. No. 8. S. 172. — Ullmann, Dtsch. med. Wochenschr. 1899. No. 46. S. 279; Berl. klin. Wochenschr. 1900. No. 7. S. 154. — White and Pepper, Amer. Journ. 1900. No. 3. S. 122. — Wilhelmi, Bleichsucht und Aderlass. Güstrow 1889. — Zenoni, Policlinico. 1898. Heft 1.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel V.

I. Komponiertes Gesichtsfeld: Bleivergiftung beim Menschen. Färbung mit Löfflers Methylenblau.

1 Normoblast mit granuliertem Protoplasma.

Unter den zahlreichen orthochromatischen 1 polychromatischer nicht gekörnter Erythrozyt r. u.

9 gekörnte rote Blutkörperchen, die polychromatischen mit feiner dichter, die mehr orthochromatischen mit grober spärlicher Körnung. Alle Uebergänge.

1 Littensche Pessarform eines fein granulierten polychromatischen Erythrozyten l. o.



II. Komponiertes Gesichtsfeld: Experimentelle Bleivergiftung beim Kaninchen. Färbung mit Löfflers Methylenblau.

3 Normoblasten, davon 1 polychromatisch und ungekörnt, 2 orthochromatisch und gekörnt.

Unter den zahlreichen orthochromatischen 1 polychromatischer nicht gekörnter Erythrozyt.

7 gekörnte rote Blutkörperchen, die polychromatischen mit feiner dichter, die mehr orthochromatischen mit grober spärlicher Körnung. Alle Uebergänge.

III. Normales Gesichtsfeld: Blut eines ca. 12tägigen Embryo einer weissen Maus. Färbung mit Löfflers Methylenblau.

1 Normoblast mit kleinem pyknotischen Kern r. u.

8 polychromatische Erythrozyten, davon 3 fein granuliert.

16 orthochromatische Erythrozyten, mit Ausnahme von zweien alle gekörnt.

XXII.

Ueber ein neues radiotherapeutisches Verfahren.

Von

Prof. Dr. **R. v. Jaksch** (Prag).

(Mit 8 Textfiguren.)

Einige Beobachtungen aus dem Gebiete der Radiotherapie, die ich im Laufe des letzten Jahres gemacht habe, scheinen mir der Mitteilung an weitere ärztliche Kreise wert. Ich glaube, dass die für die innere Medizin so wichtige Röntgentherapie durch ein neues, hier mitzuteilendes Verfahren, der Anwendung zugänglicher gemacht wird, indem eine Reihe von Schädigungen, die immer bei längerer Einwirkung der Strahlen auf der Haut aufgetreten sind, wenn auch nicht ganz, so doch zum grossen Teile sich werden vermeiden lassen. Die Tatsachen, auf welchen diese Versuche beruhen, sind keineswegs neu. Es ist dieser Weg schon früher von Freund[1]) und Schiff[1]), Holzknecht[2]) und Grünfeld[2]) und zahlreichen anderen Autoren betreten worden, welche durch Verwendung von Aluminium-, Staniol- bezw. Bleiplatten diesen Schäden zu begegnen suchten. Allerdings praktisch verwertbare Resultate zu dem gedachten Zwecke wurden von den genannten Autoren nicht erreicht. Doch erwähne ich diese Beobachtungen, weil ich bei meinen Versuchen von ähnlichen Erwägungen ausging, die zu einem praktisch verwendbaren Resultate führten. An zahlreichen anderen Versuchen, um die Röntgenstrahlen genau zu dosieren und dadurch die Anwendung derselben bei Menschen der Gefahren zu entkleiden, hat es nicht gefehlt, doch hat sich leider eine grosse Zahl derartiger Instrumente nicht bewährt. Ein solches, derzeit veraltetes Instrument, war das Radiometer von Holzknecht.

Es bestand im Prinzipe darin, dass man einen Testkörper den Röntgenstrahlen aussetzte und auf einer daneben befindlichen Skala nachsah, bis dieser Testkörper die gleiche Farbe unter der Einwirkung der Röntgenstrahlen zeigte, wie ein bestimmtes Feld der Skala. Auf diese Weise hatte man allerdings eine beiläufige Dosierung in der Hand.

1) Freund und Schiff bei Holzknecht und Grünfeld.

2) Holzknecht und Grünfeld, Münchener medizinische Wochenschrift. 50. 1202. 1903.



Ueber das aus neuerer Zeit stammende Radiometer von Sabouraud und Noiré habe ich keine ausreichenden eigenen Erfahrungen, doch scheint es auf Grund der wenigen Versuche, die von mir angestellt worden sind, dass man mit ihm wenigstens die Röntgenstrahlen soweit zu dosieren imstande ist, dass schwerere schädigende Wirkungen auf die Haut ausbleiben. Das Prinzip ist ein äusserst einfaches: Auf die Haut wird ein Plättchen eines Testkörpers gelegt, derselbe den Einwirkungen der Strahlen ausgesetzt bis dieser die gelbe Farbe eines zweiten Testkörpers angenommen hat. Ueber das von Schwarz angegebene Radiometer fehlen mir eigene Erfahrungen.

Für die Behandlung von Hautaffektionen kann wohl die Verwertung dieses Prinzipes ganz am Platze sein, weniger für die Therapie innerer Krankheiten, denn bei der Therapie innerer Krankheiten mittels Röntgenstrahlen kommt es darauf an, Röntgenstrahlen zu verwerten, die auch die tiefer liegenden Organe, wie Lunge, Leber, das Knochenmark, vor allem aber die Milz beeinflussen, die Haut aber nicht tangieren, oder doch möglichst wenig reizen.

Von diesen Erwägungen ausgehend habe ich mich zunächst damit beschäftigt, das Verhalten der Röntgenstrahlen beim Durchgang durch die verschiedenen Metalle zu studieren. Und zwar ging ich in der Weise vor, dass ich Metallplatten von verschiedener Dicke zunächst aus Blei herstellen liess und studierte, wie viel Röntgenstrahlen durch eine z. B. $^4/_{10}$ mm dicke Bleiplatte bei verschiedener Expositionsdauer durchgehen, wobei als Mass für die Durchgängigkeit die mehr oder minder intensive Einwirkung auf die photographische Platte diente. Die Durchführung derartiger Versuche gestaltete sich ungemein einfach. Eine solche Bleiplatte wurde mit einem Gitterwerk von Blei bedeckt und wurde nach einander durch 1, 2, 3 bis 9 Sekunden den Röntgenstrahlen ausgesetzt, indem das Gitter nach 1 bis 9 Sekunden auf der Platte verschoben wurde. Wenn die Röntgenstrahlen durch die Platte gehen, so zerstören sie die lichtempfindliche Platte und führen eine Schwarzfärbung derselben herbei. Bei einer Dicke von $^4/_{10}$ mm gingen so gut wie keine Strahlen durch, die Platte blieb unzersetzt. Auch Bleiplatten von 0,04 mm liessen noch so gut wie keine Strahlen durch. Ich habe weiter Versuche angestellt, um mich zu überzeugen, ob bei Anwendung solcher Platten auch bei längerer Bestrahlung der Haut sich eine Einwirkung auf letztere zeigt, doch ergaben entsprechende Versuche, dass keine Wirkung eintritt und auch die für die Behandlung mit Röntgenstrahlen charakteristischen Blutveränderungen ausbleiben. Nun verwendete ich Bleiplatten von 0,02 mm Dicke. Ich versuchte zunächst ihre Einwirkung auf die photographische Platte. Bei einer Expositionszeit von einer Sekunde nun ist in diesem Falle die chemische Wirkung der Strahlen auf die lichtempfindliche Platte gering, bei 7 Sekunden jedoch schon sehr intensiv.

Versuchte ich mit solchen Bleiplatten am Menschen zu arbeiten, so trat immer nach einer wiederholten Arbeitszeit von fast 10—15 Minuten eine Reaktion an der Haut auf, die zwar gering, aber doch von jenem Aussehen, wie es den gefürchteten Röntgendermatitiden in ihrem Beginne



eigen ist, war. Es wurde deshalb von weiteren Versuchen am Menschen Abstand genommen und zunächst analoge Versuche mittels der Prüfung der photographischen Platte mit Silberplatten vorgenommen. Solche Platten liessen, was übrigens aus der Dichte und dem Atomgewichte

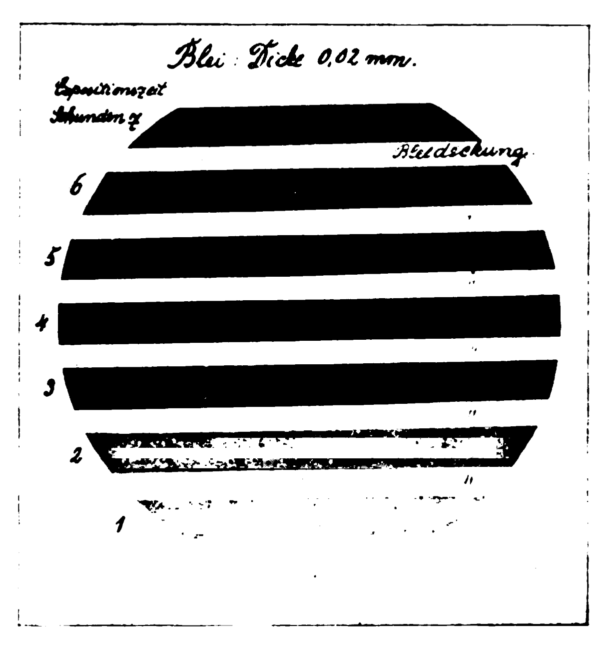


Fig. 1.

des Silbers schon geschlossen werden konnte, mehr chemisch wirksame Strahlen durch als eine Bleiplatte von gleicher Dicke. Ich stellte die Versuche in folgender Weise an: Ich liess auf eine Bleiplatte (Fig. 1) und auf eine Silberplatte von gleicher Dicke (0,02 mm) Röntgenstrahlen und zwar immer dieselbe Zeit lang — von einer Sekunde Expositionsdauer bis zu 7 Sekunden ansteigend — einwirken und da zeigt nun ein Vergleich beider Platten, dass die Schwärzung der photographischen Platte bei Interpolieren der Silberplatte (Fig. 2) eine viel stärkere als bei einer gleich dicken Bleiplatte bei gleicher Expositionszeit ist, demnach die chemische Wirkung bei der Bleiplatte eine schwächere ist. So zeigt Fig. 1 (Bleiplatte) bei einer Expositionszeit von 3 Sekunden erst dieselbe Schwarzfärbung der Platte wie Fig. 2 (Silberplatte) schon nach 2 Sekunden.

Eine Reihe von Versuchen, welche ich mit solchen Platten, welche aus Gold und Platin bestanden, ausgeführt habe, übergehe ich, da sie für die vorliegende Publikation keine Bedeutung haben.

Man hätte nun meinen sollen, dass ebenso wie bei der Bleiplatte auch bei Anwendung einer 0,02 mm dicken Silberplatte bei einer Bestrahlungsdauer von etwa 10—15 Minuten Erscheinungen einer Beeinflussung der Haut sich zeigen würden. Versuche am Menschen aber änderten diese Anschauung. Es wurde bei den folgenden Versuchen die

Dauer der Einwirkung bei verschiedenen Fällen und an verschiedenen Körperstellen allmählich gesteigert und es hat sich herausgestellt, dass auch bei einer wiederholten Bestrahlungsdauer von 25, ja 30 Minuten die Haut bei Interpolieren einer 0,02 mm dicken Silberplatte keine Veränderungen zeigte.

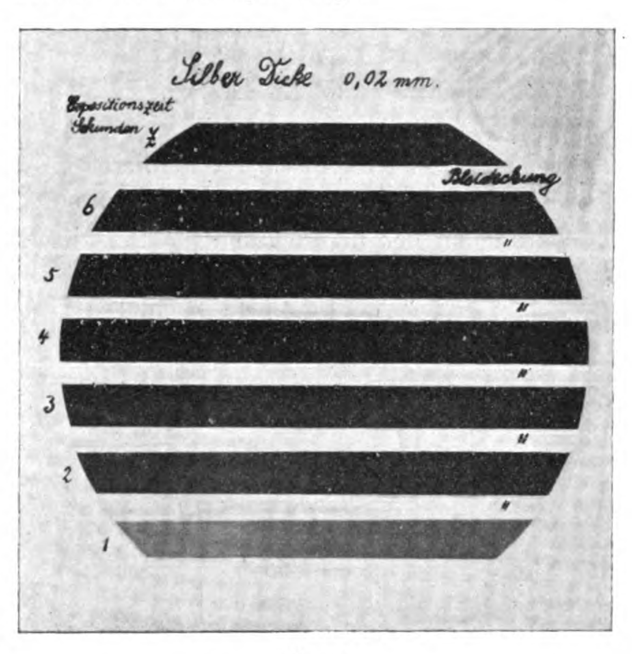


Fig. 2.

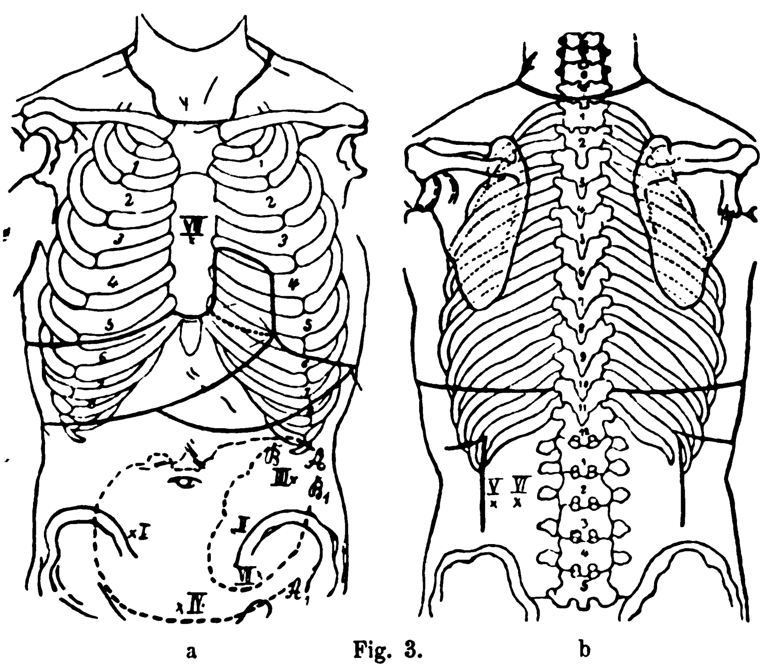
Nachdem die früheren Versuche gezeigt hatten, dass eine Bleiplatte von 0,02 mm Dicke nicht imstande ist, die insbesondere die Haut schädigenden Strahlen abzuhalten, müssen also nach diesen Versuchen durch die Silberplatte diese Strahlen abgehalten werden. Ich war jetzt auch berechtigt, derartige Versuche mit langer und wiederholter Expositionsdauer beim Menschen auszuführen. Es musste nun aber die Frage auftauchen, ob auf diese Weise nicht nur etwa die auf die Haut wirksamen Strahlen, sondern auch die auf die tiefer liegenden Gewebe wirkenden Strahlen abgelenkt würden.

Ich verfüge über eine Beobachtung, welche ganz einwandsfrei zeigt, dass trotz der Interpolierung von Silberplatten gerade die in die Tiefe wirkenden Röntgenstrahlen nicht abgeblendet werden. Ich bemerke, dass ich die Methode mit bestem Erfolge, insofern als jede Schädigung der Haut ausbleibt, bei zahlreichen Fällen bereits verwendet habe, in extenso aber will ich nur über einen Fall berichten, der zeigt, dass in der Tat durch eine 0,02 mm dicke Silberplatte, die für die inneren Organe wirksamen Strahlen nicht zurückgehalten, dass vielmehr bei Anwendung einer derartigen Platte nur die die inneren Organe beeinflussenden Strahlen die Platte zu passieren scheinen, während die auf die äussere Haut wirkenden abgehalten werden.

Der Fall, über den ich berichten will, befindet sich derzeit noch auf meiner Klinik in Behandlung und ist ein Fall von myeloïder Leukämie. Es ist ja bekannt, dass bei dieser Krankheit die Zahl der zelligen Elemente ungemein schwankt und ich habe wiederholt derartige Beobachtungen publizieren lassen[1]) und selbst[2]) publiziert.

Ich lasse zunächst aus der Krankheitsbeobachtung die für die therapeutische Beurteilung wichtigsten Daten folgen und bemerke, dass der Fall in extenso von meinen Schülern Dr. Rotky und Dr. Pribram veröffentlicht werden wird.

Es handelte sich um einen typischen Fall dieser Erkrankung, der schon vorher an einer Wiener Klinik erfolglos mit Röntgenstrahlen behandelt wurde. Bei Beginn der Beobachtung am 2. Mai 1907 betrug die Zahl der Leukozyten 252.000 und die Milz zeigte nachstehendes Volumen (siehe Fig. 3a. A A_1). Punkt I, II und III des Abdomens



a Fig. 3. b

A—A_1 = Milzgrenzen am 6. 5. 07. und am 13. 5. 07.
B—B_1 = Milzgrenzen am 31. 5. 07.

wurden am 13. Mai mit einem Silberstift markiert und Punkt I am 8., 11., 14., 18. und 21. Mai unter Zuhilfenahme der Silberblende und zwar jedesmal 25 Minuten, also durch 125 Minuten = 2 Stunden 5 Minuten bestrahlt.

Punkt II wurde am 9., 12., 15., 19., 22. Mai je 25 Minuten bestrahlt, also durch 125 Minuten = 2 Stunden 5 Minuten.

Punkt III wurde am 10., 13., 17. und 20. Mai und zwar die ersten 3 mal je 25 Minuten, das letztemal 15 Minuten, also im ganzen $1^1/_2$ Stunden bestrahlt.

1) Siehe Adler, Zeitschr. f. Heilkunde, 22, Abteil. innere Medizin, 221. 1901

2) R. v. Jaksch, Prager med. Wochenschrift. 21, 510. 1896.

Punkt IV wurde am 23. und 24. Mai je 25 Minuten bestrahlt, also im ganzen 50 Minuten,

Punkt V ebensolange am 25. und 27. Mai,

Punkt VI durch 175 Minuten in 7 Sitzungen à 25 Minuten.

Unter dieser Behandlung war die Milz am 31. Mai bis auf das durch $B-B_1$ in Fig. 3a angegebene Volumen zurückgegangen und die Zahl der Leukozyten von 252.000 auf 8.200 bis 4. Juni, auf 5.800 am 9. Juni abgefallen bei gleichzeitiger Abnahme der pathologischen Formen der Leukozyten und Zunahme der polynukleären neutrophilen Leukozyten. Um den Vergleich zwischen dieser Beobachtung und dem spontanen Abfall, wie er bei pathologischen Leukozytosen erfolgen kann, zu ermöglichen, bringe ich in folgenden 2 Tabellen — noch nach einer Einteilung, die ich heute bereits aufgegeben habe[1]) — Beobachtungen, welche ich bei einem Falle von Myelozythämie[2]) und diesem Falle gemacht habe. Aus dieser Zusammenstellung ergibt sich, dass unter dem Einflusse der Röntgenstrahlen nicht nur alle Leukozytenformen enorm abnahmen, sondern auch die normalen Formen, insbesondere aber die polynukleären neutrophilen Leukozyten normale Werte erreichten (Fig. 5), während in dem anderen Falle (Fig. 4) ein umgekehrtes Verhalten Platz gegriffen hatte, da es die polynukleären neutrophilen Formen sind, welche abgenommen haben.

Die Abnahme der Leukozyten zeigen folgende Zahlen:

Datum	Zahl der Leukozyten	Datum	Zahl der Leukozyten	Datum	Zahl der Leukozyten
2. Mai	252.000	29. Mai	12.800	21. Juni	8.600
11. „	205.000	4. Juni	8.200	25. „	11.800
14. „	208.000	9. „	5.800	28. „	22.400
18. „	40.000	13. „	6.400	30. „	24.800
25. „	19.400	17. „	6.600	2. Juli	28.400

Ich lasse nun noch eine Kurve (Fig. 6) folgen, welche die Abnahme der Gesamtzahl der Leukozyten graphisch verzeichnet. Diese Beobachtungen stehen vollkommen im Einklange mit Tierexperimenten, welche Krause[3]) und Ziegler[3]) über den Einfluss solcher Strahlen auf das Tierblut ausgeführt haben; auch sie konstatierten Leukozytenabnahme und zwar der lymphozytären und myelozytären Elemente. Sehr bemerkenswert ist, dass mit der Abnahme der Zahl der Leukozyten und des Milzvolumens eine sehr beträchtliche Steigerung der Stickstoffausscheidung durch den

1) Anmerkung: Ich bemerke, dass bei den Zählungen der Leukozytenformen jene Methode der Zählung verwendet wurde, welche ich in der eben erschienenen 6. Auflage meiner Diagnostik beschrieben habe, und jene Einteilung für die verschiedenen Formen der Leukozyten, welche ebendaselbst gewählt wurde. Um einen Vergleich zu ermöglichen, behielt ich die alte Einteilung in Fig. 5 bei.

2) R. v. Jaksch, Zeitschr. f. Heilkunde. 22, Abteil. f. innere Med., 286. 1901.

3) Krause und Ziegler, Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen. 10, 126. 1906.



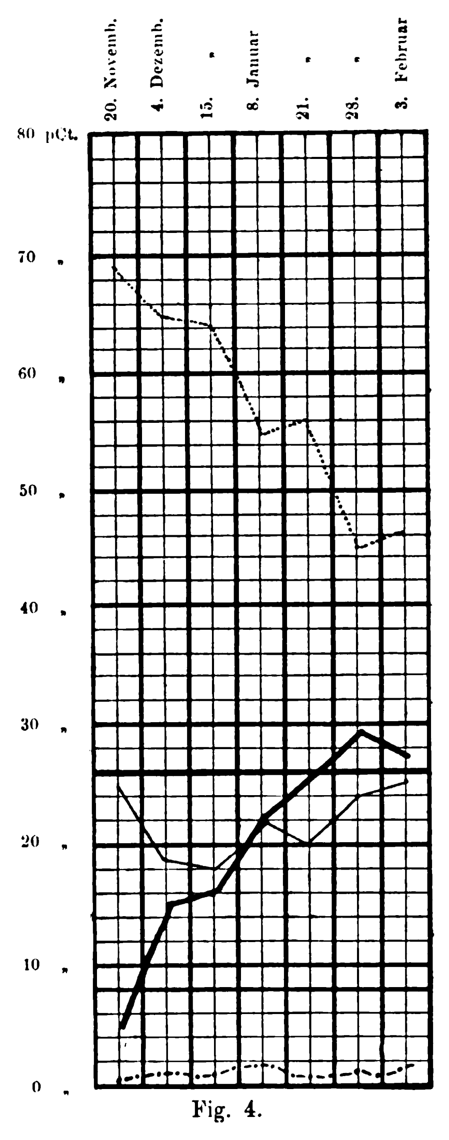


Fig. 4.

Prozentuelle Schwankungen der einzelnen weissen Blutelemente bei einem Fall von Myelozythämie.

------- Polynukleäre neutrophile Leukozyten.
▬▬▬▬ Mononukleäre neutrophile Leukozyten.
———— Lymphozyten.
-·-·-·- Eosinophile Leukozyten.

Stuhl und Harn einherging, welche von 17.3 g am 8. Mai bis auf 25.8 g am 24. Mai anstieg. Die Details dieser Beobachtungen werden von den Herren Dr. Rotky und Dr. Pribram veröffentlicht werden.

Punkt VII wurde am 3. Juni durch 25 Minuten bestrahlt.

Punkt VIII (Sternum) am 6., 7., 8., 9. und 10. Juni je 30 Minuten, also im ganzen 150 Minuten.

Der linke Oberschenkel in der Mitte am 11., 12. und 13. Juni je 30 Minuten = 90 Minuten.

Der rechte Oberschenkel je 30 Minuten am 14., 16. und 17. Juni = 90 Minuten.

Die Unterschenkel von vorn je 30 Minuten am 18., 19. und 20. Juni = 90 Minuten.

Die rechte Skapula am 21. Juni und 22. Juni je 30 Minuten = 1 Stunde.

In Summa wurde also die Haut der Einwirkung von Röntgenstrahlen bis zum 22. Juni 1907 durch 18 Stunden 40 Minuten ausgesetzt.

Ich will bemerken, dass ich eine Indikation zur Fortsetzung dieser Therapie darin gefunden habe, dass trotz Fortsetzung der Behandlung, nachdem am 9. Juni die Zahl von 5800 Leukozyten — also beinahe eine Leukopenie erreicht worden war — die Zahl der Leukozyten wieder, wenn auch im geringeren Grade und im physiologischen Sinne (Zunahme der polynukleären Leukozyten und der Lymphozyten) anzusteigen begann.

Aus diesen Beobachtungen ergibt sich wohl mit absoluter Sicherheit, dass die auf die Blutbildung wirkenden Strahlen durch Interpolieren von einer 0,02 mm dicken Silberplatte nicht ab-



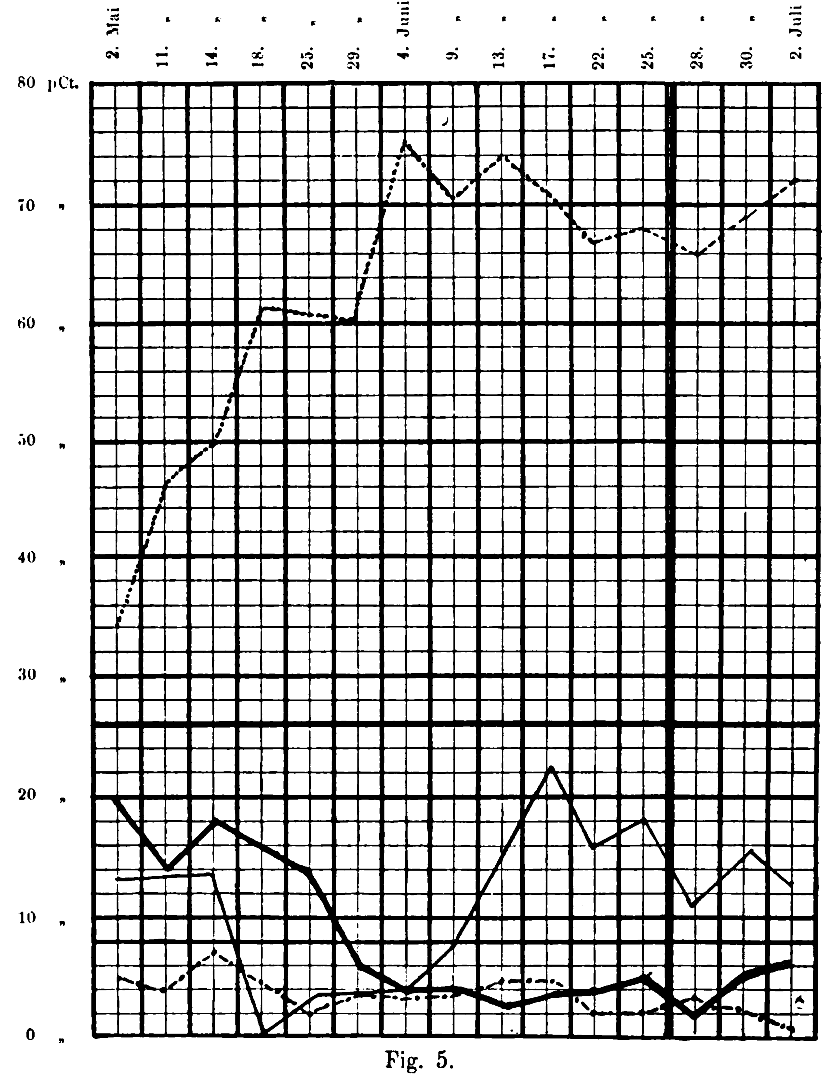


Fig. 5.

Prozentuelle Schwankungen der einzelnen weissen Blutelemente bei Leukämie im Laufe einer Röntgenbestrahlung von Summa 18 Stunden 40 Minuten.

- ·········· Polynukleäre neutrophile Leukozyten.
- ▬▬▬ Mononukleäre neutrophile Leukozyten.
- ——— Lymphozyten.
- —·—·— Eosinophile Leukozyten.

gehalten werden und in diesem Sinne die von mir angegebene Methode brauchbar ist.

Welche Veränderungen sind nun an der Haut aufgetreten? Ist die so gefürchtete Röntgendermatitis ausgeblieben? Dazu bemerke ich folgendes: Veränderungen an der Haut traten nur bei Punkt I, welcher in 5 Sitzungen je 25 Minuten lang bestrahlt wurde, also im ganzen 125 Minuten, Punkt II, der ebensolange wie Punkt I bestrahlt wurde, und Punkt III, der in 3 Sitzungen durch je 25 Minuten und in einer Sitzung 15 Minuten lang bestrahlt wurde, also im ganzen 90 Minuten



Fig. 6.

Schwankungen des Leukozytengehaltes im Kubikmillimeter Blut bei Leukämie im Laufe einer Röntgenbestrahlung von Summa 18 Stunden 40 Minuten.

lang, auf. An allen anderen bestrahlten Stellen blieb bis zum Abschlusse der Beobachtung jede Hautveränderung aus, obwohl diese Hautstellen, so das Sternum (VIII) bis $2^1/_2$ Stunden lang in 5 Sitzungen von je 30 Minuten bestrahlt wurden.

Was das Abdomen betrifft, so soll zunächst bemerkt werden, dass diese Hautpartien noch Veränderungen von einer früheren, an einer anderen Klinik durchgeführten Bestrahlung als Pigmentation, Trockenheit der Haut zeigten. Was speziell Punkt I, II und III betrifft, so traten an diesen Stellen insbesondere bei I eine vom Silberstift herrührende Verschorfung ein, aber ganz zirkumskript, bei Punkt III trat am 23. Mai etwas Ekzem auf, die Bestrahlung wurde fortgesetzt und unter, ja trotz der Bestrahlung trocknete das Ekzem ein. Dagegen trat im ganzen Bereich von I—IV, welche Punkte im ganzen durch $6^1/_2$ Stunden bestrahlt wurden, und VII, welcher Punkt 25 Minuten lang bestrahlt wurde, am 5. Juni intensive Hyperämie auf, und schon schien es, als ob die gefürchtete Röntgendermatitis eintreten würde. Doch kam es nur an zwei vom Silberstift geätzten Stellen zur Blasenbildung, die obersten Epithelschichten wurden im Bereiche von Punkt I und III abgehoben, doch trat absolut keine Eiterung, kein Geschwür auf und unter einfacher Salbenbehandlung war bereits am 17. Juni die Hyperämie vollständig geschwunden und am 20. Juni alle Hautstellen bis auf geringe Verluste des Epithels an ganz vereinzelten Stellen normal, obwohl Punkt I—IV und VII im ganzen 6 Stunden 55 Minuten den Röntgenstrahlen ausgesetzt worden waren.

Herr Kollege Kreibich, Vorstand der dermatologischen Klinik in Prag, war so freundlich über meinen Wunsch den Fall am 24. Juni zu untersuchen und gab folgenden Befund ab:

„Man findet den belichteten Bezirk von einem Schuppensaum umgrenzt. Derselbe stellt den peripheren Rest einer abgehobenen Blasendecke dar, die vor einiger Zeit eine grosse schlappe Blase bedeckt haben soll. Nach innen von diesem Blasensaume, also dem früheren Blasengrund entsprechend, ist fast überall normale Ueberhäutung vorhanden. Die Haut daselbst zeigt mit Ausnahme einiger, kaum merkbarer Pigmentverschiebungen vollkommen normale Verhältnisse, es findet sich keine oberflächliche oder tiefe Rötung, das Hautrelief ist überall vorhanden, nirgends eine Spur von Narbe oder narbiger Atrophie. Es lässt sich daraus schliessen, dass die Blasendecke entweder nur aus Teilen der Epidermis (Hornschichte) bestand, oder von der ganzen Epidermis gebildet wurde, jedoch so, dass nirgends der Papillarkörper selbst in Mitleidenschaft gezogen war. In der Mitte des belichteten Bezirkes, dort, wo mit Lapisstift die Grenzen der Milz gezogen wurden, finden sich entsprechend diesen Linien Stellen, die nach ihrer rosaroten Farbe erst vor kürzerer Zeit überhäutet sind. Doch auch diese Stellen machen den Eindruck von Epithelnarben, wie man dies auch sonst bei Lapismarkierungen sieht; möglich, dass hier der Papillarkörper nicht vollkommen zur Norm zurückkehrt, sicher war auch hier keine, durch die Belichtung verursachte, tiefere Nekrose oder Ulzeration vorhanden und auch diese Stelle wird ohne tiefere Narbe, ohne narbige Atrophie,

höchstens mit Pigmentverlust ausheilen. Die Veränderungen sind somit als Residuen einer Dermatitis superficialis aufzufassen und als solche mit einer Dermatitis solaris (Insolation) am besten vergleichbar."

Auch dieser Befund zeigt, dass in der Tat trotz so intensiver Bestrahlung die mit Recht gefürchtete Röntgendermatitis bis jetzt ausblieb.

Erwägt man, dass auch die Grenzen des Milztumors am 6. Mai mit Blaustift und 13. Mai mit Silberstift markiert wurden, dass ferner um genauen Aufschluss über die Abnahme der Milz zu erlangen, die schon vorher durch die Röntgenstrahlen affizierten Hautstellen mit dem Blaustift bearbeitet wurden, so glaube ich nicht fehlzugehen, dass wohl allen diesen Eingriffen, nicht aber der Einwirkung der Röntgenstrahlen die ohnehin geringfügigen Veränderungen an der Haut zuzuschreiben sind, welche Kollege Kreibich als Dermatitis superficialis bezeichnet, umsomehr als zum Zwecke der Verwischung der mit dem Blaustift gemachten Grenzen wiederholt auch Aether verwendet wurde.

Ich glaube demnach sagen zu können, dass durch das von mir geübte Verfahren die Gefahr der Hautverbrennungen bei der Radiotherapie wesentlich vermindert, ja bei geschickter Hantierung vermieden werden kann.

Zu diesem Falle selbst bemerke ich, dass er unter dieser Behandlung an Gewicht zunahm und zwar stieg das Körpergewicht vom 11. Mai von $46\frac{1}{2}$ kg auf 54 kg 900 g (Gewichtszunahme 8,4 kg) am 21. Juni, sank aber am 25. Juni auf 53,8 kg, also beträgt die jetzige Gewichtszunahme 7,3 kg. Die Behandlung bereitete der Patientin anfangs Beschwerden insofern als Schmerzen in den Knochen auftraten, später aber schwanden dieselben und nur die geätzten Stellen bei Punkt I und III bereiteten ihr durch einige Tage geringe Beschwerden. Am 20. Juni befand sich das Mädchen absolut wohl, fühlte sich kräftig und war gewillt, im Kurzen ihre Beschäftigung als Komptoristin wieder aufzunehmen.

Aber bereits am 22. Juni traten die Erscheinungen einer Pleuritis auf, desgleichen Eiweiss im Harn, welches schon vorher wiederholt aufgetreten war. Ich habe am 22. Juni die Bestrahlung vorläufig sistiert.

Nach den Erfahrungen möchte ich den Fall vorläufig nur als temporär geheilt — inbezug auf den Blutbefund — bezeichnen und fürchte, dass mit dem Aufhören der Röntgenbestrahlung, wie sich ja jetzt schon zeigt, neuerdings dieselben Erscheinungen eintreten werden, denn schon am 25. Juni betrug die Zahl der Leukozyten 11.800 und war bei dem Abschlusse dieser Beobachtungen am 2. Juli bereits auf 28.400 angestiegen. Sehr erfreulich ist es aber, dass dieser Fall zeigt, dass man eine derartige intensive zum temporären Verschwinden des leukämischen Blutbefundes führende Behandlung durchführen kann, ohne dass dem Kranken wesentliche Beschwerden oder gar ein dauernder Schaden aus einer derartigen Behandlung erwächst.



Nachdem ich den Beweis geliefert habe, dass die Methode brauchbar ist, will ich dieselbe beschreiben.

Die Bestrahlung erfolgte in der Weise, dass eine Silberplatte von 0,02 mm Dicke in einer Zellulosekapsel befestigt und ringsherum mit einer Bleiplatte armiert wurde, um damit alle anderen um die zu bestrahlende Stelle herumliegenden Stellen sicher vor den Röntgenstrahlen zu schützen. Der Durchmesser einer solchen Silberscheibe beträgt 140 mm, dieselbe ist in eine Zellulosehülle von 0,2 mm Dicke und 160 mm Durchmesser eingeschlossen. Diese Platte wird dann in einen Bleirahmen von 0,6 mm Stärke (Dimensionen desselben: Länge 53 cm, Breite 46 cm) eingefügt und mit einem schwarzen Tuche überzogen. Fig. 7 zeigt eine derartige von mir angegebene Schutzplatte, welche von

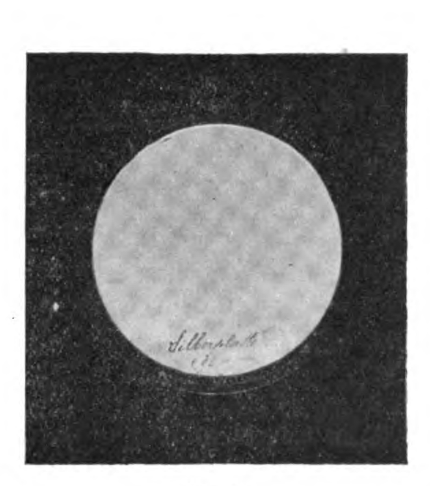


Fig. 7.

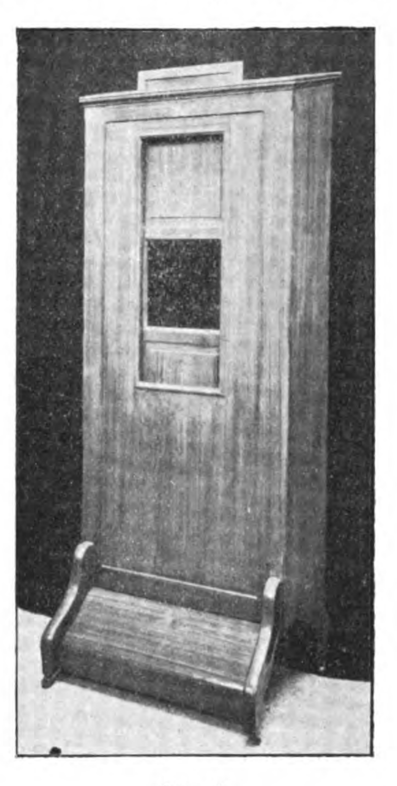


Fig. 8.

Kettner (Prag), um den Preis von 35 Kronen geliefert wird. Selbstverständlich muss man sich bei derartigen Versuchen entsprechend schützen und es wurde zu diesem Behufe ein mit Blei ausgeschlagener fahrbarer Schirm konstruiert, hinter dem der Therapeut sitzt.

Durch ein verschiebbares Fenster aus Bleiglas ist es ihm möglich, den Patienten stets im Auge zu behalten[1]) (Fig. 8).

1) Der Schirm sowie das Glas wurden auf ihre Undurchlässigkeit für X-Strahlen geprüft und gefunden, dass sie diesen Anforderungen entsprechen, indem durch den Bleischutz keine, durch das Bleiglas nur wenig Strahlen passieren. Diesen Schirm liefert Kettner (Prag) um den Preis von 100 Kronen.

Möglichst harte Bauerlampen hatten sich zu Versuchen mit so langer Bestrahlungszeit ausgezeichnet bewährt; bisher hatte man keine derartigen Lampen, welche imstande gewesen wären, durch 30 Minuten zu arbeiten, ohne dass sie unbrauchbar geworden wären.

Die Ausführung gestaltet sich in folgender Weise: Zwischen die Bauerlampe und den zu bestrahlenden Körperteil (Distanz 20 cm) wird die in Fig. 7 abgebildete Schutzplatte auf die zu bestrahlende Körperpartie gelegt und alle übrigen Teile des Körpers durch Bleiplatten von 6 mm Dicke geschützt. Der Therapeut begiebt sich hinter den in Fig. 8 abgebildeten Schutzschirm und setzt den Apparat in Gang.

Zum Schlusse möchte ich noch einen Punkt erörtern, welcher sich aus theoretischen Erwägungen und Versuchen ergab, die ich später zu publizieren beabsichtige. Es ist sehr auffällig, dass eine Bleiplatte von gleicher Dicke wie eine Silberplatte und zwar von 0,02 mm Dicke, nicht imstande ist, die die Haut schädigenden Strahlen abzuhalten, während eine Silberplatte dies vermag, obwohl mehr chemisch wirksame Strahlen durchgehen. Es wäre demnach immerhin möglich, dass, nachdem — wie es scheint — die Röntgenstrahlen durchaus keine einheitliche Strahlengattung darstellen, verschiedene Metalle nur diese oder jene Strahlen durchlassen und man so früher oder später dazu kommen wird, eine spezifische Radiotherapie für die verschiedenen Organe aufzufinden. Mit derartigen Versuchen bin ich, wie ich hier vorläufig bemerken will, beschäftigt, doch muss es der Zukunft überlassen werden, ob und zu welchen Resultaten sie führen werden. Jedenfalls glaube ich, dass durch die von mir mitgeteilte Silberplattenmethode ein wesentlicher Fortschritt in der Radiotherapie erreicht wurde.[1])

1) Die weitere Beobachtung des Falles in den Monaten August, September, Oktober, zeigte den Eintritt eines Rezidives. Trotz bis jetzt 27stündiger Bestrahlung unter Verwendung der Silberplatte trat keine Röntgendermatitis ein.

XXIII.

Aus dem Laboratorium des medizinisch-poliklinischen Instituts
der Universität Berlin.
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. H. Senator.)

Ueber den Salzstoffwechsel bei experimenteller Nierenwassersucht.

Von

Dr. **Hans Schirokauer**,
Assistenzarzt am Institut.

Die Frage nach den Verhältnissen des Salzstoffwechsels bei Nierenerkrankungen ist eine in der Literatur der letzten Jahre vielfach erörterte. Eine ausführliche Angabe der einschlägigen Arbeiten findet sich bei Georgopulos[1]), der selbst über eine Reihe wichtiger Untersuchungen in genannter Frage berichtet hat.

Bis jetzt hat im Vordergrunde aller Salzuntersuchungen das Kochsalz gestanden. In zahlreichen Arbeiten ist durch Untersuchung der Exkrete, vorwiegend des Harns, zunächst erwiesen worden, dass bei Nephritis Veränderungen in der Kochsalzausscheidung vorkommen. Die Abweichungen in den Resultaten der verschiedenen Autoren sind vermutlich dem Umstande zuzuschreiben, dass in den meisten Fällen nur der Harn als Massstab für die Beurteilung der Kochsalzausscheidung benutzt wurde, während die Ausfuhr durch den Darm oder die Haut, die gerade bei Insuffizienz der Nieren eine beträchtliche sein kann, eine nur ungenügende Berücksichtigung gefunden hat. Ganz in den Hintergrund ist neben der Ausscheidung der Salze in den Sekreten des Körpers die Retention der in Frage stehenden Stoffe im Organismus selbst getreten. Es ist ja ohne weiteres verständlich, dass in letzter Reihe nicht das, was ausgeschieden wird, sondern das, was im Körper retiniert wird, von Bedeutung ist. Von diesem Gesichtspunkte aus ist in letzter Zeit namentlich dem Blut Aufmerksamkeit geschenkt worden, und darauf beruhen die Bestrebungen der modernen physikalischen Chemie durch Bestimmung der Retentionsprodukte im Blut einen Massstab für die Nierentätigkeit zu gewinnen. Für den lebenden Menschen bleibt das in

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 60. Heft 5 u. 6. 1906.



der Tat bis jetzt der rationellste Weg, sei es, dass wir einzelne Bestandteile, sei es, dass wir Gruppen derselben wie durch die Kryoskopie bestimmen wollen. Im pathologischen Experimente liegen naturgemäss die Bedingungen günstiger, insofern es hier möglich ist, wenigstens für einzelne Stoffe festzustellen, in welchen Organen und eventuell in welchen Mengen sie zurückgehalten werden.

Die Wichtigkeit der Organanalyse für den Einblick in die Retentionen des Körpers haben alle diejenigen Autoren [Bohne, Achard und Loeper, H. Strauss, Chajes[1]), Scheel[2]), Ingelfinger[3])] erkannt, die in früherer Zeit einzelne Untersuchungen von Organen bei Nierenentzündungen vorgenommen haben. Wegen des Mangels an vergleichbaren Normalwerten sind diese Einzelbestimmungen jedoch nicht entscheidend. Aehnliches gilt auch für die sehr fleissigen und mühevollen Untersuchungen der Organe von Dennstedt und Rumpf.[4]) Abgesehen davon, dass auch hier keine normalen Vergleichsziffern vorliegen, sind die Werte für die einzelnen anorganischen Organbestandteile nach dem Tode gewonnen, nach einem mehr oder weniger langen, von Remissionen unterbrochenen Verlauf der Nephritis, sodass selbst die Ergebnisse der einzelnen Nephritisformen, die häufig noch mit anderen Krankheiten vergesellschaftet waren, nicht recht mit einander vergleichbar sind. Diesem Umstande sind vermutlich auch die grossen Schwankungen in den Werten des gleichen Organs zuzuschreiben. Vergleichbar sind nur Zahlen von normalen Organen mit Zahlen pathologischer Organe unter annähernd denselben Verhältnissen. Solche Verhältnisse kann man sich nicht am Menschen, sondern nur, wie angedeutet, im pathologischen Experiment am Tierorganismus konstruieren.

Eine ganz besondere Rolle scheint der Salzstoffwechsel bei der Nephritis mit Wassersucht zu spielen. Es liegt wenigstens eine Reihe von Angaben (H. Strauss, Achard, Widal[5]) u. a.) vor, die die Veränderung im Kochsalzstoffwechsel und den nephritischen Hydrops in enge Beziehung zu einander bringt. Für die auch uns hier speziell interessierende Frage des gesamten Salzstoffwechsels bei Nephritis mit Wassersucht gewann die systematische Organanalyse erst Bedeutung, nachdem die Möglichkeit bestand, im Tierexperiment mit Sicherheit einen nephritischen Hydrops hervorzurufen. Nach der von P. F. Richter[6]) angegebenen Methode hat schon Georgopulos (l. c.) den Kochsalzstoffwechsel bei Tieren mit Nephritis und Wassersucht an der Hand der

1) Zitiert bei Georgopulos.
2) Scheel, Kopenhagen. Referat Petersburg. Medizin. Wochenschr. 1904. S. 581.
3) Annalen des Münchener Krankenhauses. 1906.
4) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 58. Heft 1 u. 2.
5) Zitiert bei Georgopulos.
6) Festschrift für Senator, Berlin, Hirschwald. 1904. Berl. klin. Wochenschr. 1905. No. 14.



Organanalysen studiert. Als Resultat findet dieser Autor — ich erwähne seine Befunde nur, soweit sie zu meinen Untersuchungen in Beziehung treten — eine Erhöhung der Chloride in den Organen, während die Organe in Bezug auf die Chloride-Erhöhung bei der Kantharidinnephritis (ohne Ergüsse) keine Veränderung erleiden. Aber es bestand die Möglichkeit, dass das Kochsalz nur einen Teil der zurückgehaltenen Salze bildete, und es war daher die Untersuchung der Organe auf andere anorganische Bestandteile von Bedeutung. Dieser Möglichkeit einer Retention sonstiger Salze neben dem Kochsalz tat vor Drucklegung dieser Arbeit Magnus-Levy[1]) zwar Erwähnung, glaubt ihr aber in Betracht der geringen Salzmengen, die im Vergleich zum Chlornatrium in der Oedemflüssigkeit zurückgehalten werden, keinen grösseren Wert beilegen zu können. Für meine Organuntersuchung ist die in Frage stehende Betrachtung nicht müssig, da wir ja garnicht wissen, wo die Retentionen im Organismus stattfinden.

Es ergibt sich somit für meine Untersuchungen folgende Fragestellung:

1. Findet neben der durch andere Autoren festgestellten Chlorretention eine Zurückhaltung von anderen Salzen im Organismus statt?

2. Wie verhält sich der Gesamtaschengehalt? Es wäre ja immerhin noch die Möglichkeit geboten, dass nur eine Verschiebung in den Salzen eintritt, dergestalt, dass etwa für das retinierte Chlor andere Salze in gesteigerter Menge ausgeschieden werden. Diese Exkretion ist vorläufig in dieser Arbeit unbeachtet geblieben.

3. Zeigen sich bei den einzelnen Formen der Nephritis Unterschiede im Salzstoffwechsel, bestehen im besonderen zwischen der Nierenentzündung mit Wassersucht (Urannephritis) und der Nierenentzündung ohne Wassersucht (Kantharidinnephritis) prinzipielle Unterschiede in Bezug auf die Ausscheidungsverhältnisse der verschiedenen Salze?

Auf die Versuchsanordnung und die Methodik der in Frage kommenden chemischen Analysen habe ich in Folgendem des Näheren einzugehen.

Die Untersuchungen wurden an 57 Kaninchen angestellt. Die Tiere waren alle annähernd von demselben Gewicht, bei mehreren Versuchen auch von demselben Wurf. Die Nahrung bestand in Mohrrüben oder Kohl, in den einzelnen Versuchen wurde täglich annähernd die gleiche Nahrungsmenge gegeben. Zunächst wurde an Tieren, die gesund waren, die besonders hinsichtlich ihrer Nieren ganz normale Verhältnisse aufwiesen — bekanntlich haben die meisten Kaninchen Spuren von Eiweiss im Harn — der Untersuchung unterzogen. Bei diesen Normaltieren wurde Muskel und Leber (von der Niere selbst wurde aus später zu erörternden Gründen meistens abgesehen) in Bezug auf den Gesamtglührückstand und den Phosphorsäuregehalt analysiert. Alsdann wurde zur Erzeugung der Nephritis verschiedener Art übergegangen. Zunächst wurde bei einer Anzahl von Kaninchen als Paradigma einer Nephritis ohne Wassersucht durch Injektion von Kantharidin (Canth. 0,05, Ol. olivar. 10,0), täglich $1/2$ Spritze = 0,0025, eine Kantharidinnephritis hervorgerufen. Eine

1) Therapie der Gegenwart. Heft 4. 1907.



weitere Gruppe bildeten die Tiere, bei denen ein Nierenentzündung mit Wassersucht erzeugt wurde. Zu diesem Zwecke erhielten mehrere Tiere nach der Vorschrift von P. F. Richter täglich $^1/_2$ Spritze einer 1proz. Urannitratlösung = 0,005 Urannitrat subkutan und neben der üblichen Nahrung 50—100 ccm Wasser per Schlundsonde (Uran-Wasser-Nephritis). Daneben wurde einer Anzahl von Tieren nur die gleiche Menge Urannitrat ohne Wasserzufuhr beigebracht (Urannephritis).

In der Annahme, dass das Wasser an sich nicht ohne Bedeutung für den kranken Tierkörper ist, habe ich diesem Faktor auch bei Normaltieren insofern Rechnung getragen, als ich einigen Tieren neben der gewöhnlichen Nahrung nur Wasser zugeführt habe (normale Wassertiere). Endlich wurde auch den Kantharidintieren eine Wassermenge von 50 ccm — ein grösseres Quantum beschleunigt in der Regel den Exitus, ehe es zum Auftreten von Anurie gekommen ist — zugeführt (Kantharidinwassertiere), um einen Vergleich mit den Uranwassertieren zu ermöglichen. In allen Fällen wurde täglich die Urinmenge und der Eiweissgehalt festgestellt. Als brauchbar wurde der Versuch nur angesehen, wenn das Tier in 4—6 Tagen (bei Kantharidintieren dauerte die Krankheit länger als bei Urantieren) meist unter allmählichem Auftreten von Anurie zum Exitus kam. Zuweilen kam es bei Kantharidintieren vor, dass sie unter wechselnden Urinausscheidungsverhältnissen noch nach 10 bis 12 Tagen lebten oder selbst noch nach längerer Dauer des Versuches nicht starben. Solche Tiere wurden von den Analysen ausgeschaltet. Da nun, wie auch Georgopulos (l. c.) hervorhebt, die normalen Werte in nur geringen Grenzen schwanken, so war es angezeigt, bei einem und demselben Tier das Organ — aus technischen Gründen musste ich mich auf den Muskel beschränken — vor d. h. in normalem Zustande und nach Injektion des Giftes d. h. nach Zustandekommen der Nephritis zu untersuchen. Zu diesem Zwecke wurde mehreren gesunden Tieren das eine Hinterbein in der Mitte des Oberschenkels in Narkose amputiert. Das völlige Verheilen der Wunde wurde unter Kontrolle der Temperatur abgewartet, ehe zur Einverleibung des Urans resp. Kantharidins geschritten wurde. Nach dem Tode dieser Tiere wurde die Sektion gemacht und neben der Leber der Muskel abermals der Analyse unterworfen. Ausser der Entnahme der für die Untersuchung notwendigen Organe wurden die Nieren makroskopisch, teilweise auch mikroskopisch untersucht, ferner wurde besondere Beachtung dem Vorhandensein von Hydropsien geschenkt und im Falle des Vorhandenseins die Menge genau gemessen.

Als Organuntersuchungsmaterial wurde Muskel und Leber gewählt. Von der Untersuchung der Niere nahm ich Abstand, indem ich mich von der gleichen Ueberlegung wie Georgopulos (l. c.) leiten liess, dass nämlich das wahre Bild des Wasser- und Salzgehaltes dieses Organs durch eine mehr oder minder grosse Harnmenge, die sich zurzeit der Entnahme des Untersuchungsmaterials noch in der Niere befindet, verschleiert werden könnte.

Es drängte sich mir weiterhin die Frage auf, ob im normalen, besonders aber im kranken Zustande des Körpers, sich Wasser und Salze gleichmässig im Organ verteilen, ob mit anderen Worten die aus einem kleinen Organstück (10 g) gefundenen Werte für das gesamte Organ z. B. die Leber in Geltung kommen könnten, und schliesslich ob ein Schwanken im Blutgehalte der Organe für die Entscheidung meiner Frage wesentlich, d. h. ob der Wassergehalt und Salzgehalt durch einen mehr oder minder grossen Blutgehalt des frisch aus dem Tierkörper entnommenen auffällig beeinflusst werde.

Zur Beantwortung der ersten Frage habe ich bei einem Tiere (18) die ganze Leber in 2 Teilen verarbeitet und aus beiden Teilen je eine kleinere Portion frischer Substanz weiter analysiert, ebenso wurden zwei Muskelstücke aus verschiedenen Körpergegenden der Untersuchung unterzogen (s. Protokoll). Zur Entscheidung der zweiten Frage ging ich folgendermassen vor: In Narkose wurde einem Tier (57) ein



Stück Leber abgebunden und abgetrennt. Alsdann wurde das Tier mittelst einer zuerst in die Karotis eingeführten Kanüle entblutet und alsdann ein Stück des blutleeren oder blutärmeren Leberrestes zur Untersuchung entnommen. Beide Leberproben wurden gesondert analysiert (s. Protokoll).

Was nun die Untersuchung der Organe — wir wählten, wie gesagt, die Leber und den Muskel — anlangt, so wurde dabei folgendermassen vorgegangen. Um den Trockenrückstand resp. den Wassergehalt des betreffenden Organs zu bestimmen, wurde das frisch entnommene Organ gut zerkleinert und in ein im Exsikkator getrocknetes, vorher gewogenes Wägegläschen gebracht und in diesem sofort wieder gewogen. Das festgestellte Gewicht abzüglich des des Wägegläschens ergibt das Gewicht des frischen Organs. Um recht klare Verhältnisse zu schaffen, habe ich die frische Organmenge nicht so klein gewählt, es kamen bei mir etwa 10—15—20 g frische Substanz zur Verarbeitung. Die Wägegläschen kamen jetzt auf mehrere Stunden (8—10 Stunden) in den Trockenschrank bei ca. 80—100° und wurden dann im Exsikkator bis zur Gewichtskonstanz weiter getrocknet. Durch abermalige Wägung wurde der Wasserverlust und daraus der prozentuale Wassergehalt resp. die Trockensubstanz des Organs berechnet. Zur weiteren Verarbeitung wurde die Trockensubstanz in der Reibschale zerkleinert und fein pulverisiert und bis unmittelbar zu weiteren Bestimmungen im Exsikkator trocken gehalten. Es wurde alsdann an der Trockensubstanz die Gesamtasche resp. der Gesamtglührückstand und die Phosphorsäure bestimmt.

In Bezug auf die Bestimmung der Gesamtasche habe ich mich an die Vorschriften in Hoppe-Seylers[1]) Handbuch der chemischen Analyse gehalten. Obschon dieser Autor mit Recht darauf hinweist, dass durch die Veraschung die mannigfachsten Verschiebungen in den anorganischen Bestandteilen zustande kommen — aus organisch gebundenem Schwefel oder Eisen wird Schwefelsäure resp. Eisenoxyd, organisch gebundene Phosphorsäure wird aus ihrer Verbindung frei — so glaube ich doch die erhaltenen Resultate bei den vergleichenden Bestimmungen, um die es sich doch hier handelt, ohne Bedenken verwerten zu können.

Die Veraschung selbst gestaltet sich folgendermassen: In eine geglühte und im Exsikkator abgekühlte, genau gewogene Platinschale wird nach dem Augenmass etwa 0,5—1,0 der getrockneten, pulverisierten Substanz gebracht und chemisch gewogen. Die Differenz beider Wägungen ergibt die Menge der zur Veraschung entnommenen Organsubstanz. Jetzt wird die Schale bis zur beginnenden Rotglut erhitzt und das Verbrennen so lange bei dieser Temperatur fortgesetzt, bis keine Dämpfe oder Nebel mehr entweichen und die entstandene Kohle fest und unbeweglich geworden ist. Man lässt die Platinschale alsdann erkalten und zerkleinert die Kohle in wenig aufgegossenem heissem Wasser. Nach dem vorsichtigen Zerkleinern giesst man mehr heisses Wasser zu und zieht so die wasserlöslichen anorganischen Bestandteile aus. Man filtriert jetzt durch ein aschefreies Filter und wäscht die im Filter liegende Kohle noch mit etwas heissem Wasser aus. Das Filter wird jetzt zu dem Rest der Kohle in die Platinschale gebracht, und letztere wird auf einer Asbestplatte langsam getrocknet. Die trockene Kohle mit dem Filter wird bis zur schwachen Rotglut abermals erhitzt und nochmals mit heissem Wasser ausgezogen.

Es wird jetzt abermals in den das erste Filtrat enthaltenden Kolben filtriert. Nach erneutem Trocknen der Kohle samt Filter auf der Asbestplatte wird nun stark geglüht bis alle Kohle verschwunden ist. In der Regel überzieht dann eine dünne Schmelze den Boden der Platinschale. Nach Erkalten wird das gesamte Filtrat in die Schale gegossen und verdampft. Man erhitzt endlich nochmals eben bis zur schwachen Rotglut — es findet dabei ein Dekrepitieren des Glührückstandes statt,

1) §§ 426 und 451.

daher ist Vorsicht zur Vermeidung von Verlusten geboten — lässt im Exsikkator erkalten und wägt. Das Gewicht, abzüglich des ursprünglichen Gewichtes der Platinschale, ergiebt die Gesamtasche im Ausgangsmaterial. Aus diesem Werte ist der prozentuale Gesamtaschengehalt in der Trockensubstanz des Organs zu berechnen.

Die Bestimmung der Phosphorsäure — d. h. der in anorganischer und organischer Bindung vorhandenen — habe ich nach der von A. Neumann[1]) angegebenen alkalimetrischen Methode ausgeführt, nachdem die Trockensubstanz auf nassem Wege verascht worden ist. Zu der in einen 700 ccm fassenden Kolben aus Jenenser Glas gebrachten, genau gewogenen Organsubstanz werden ca. 10 ccm Säuregemisch (konzentrierte Schwefelsäure und Salpetersäure vom spez. Gewicht 1,4 aa.) aus einem Hahntrichter langsam gelassen und unter dem Abzuge bei kleiner Flamme erhitzt. Sobald die Entwicklung der braunen Nitrosodämpfe geringer wird, lässt man langsam kubikzentimeterweise Säuregemisch hinzu, bis die Reaktion schwächer wird und die Intensität der braunen Dämpfe nachlässt. Man stellt jetzt das Säuregemisch ab, erhitzt aber weiter. Färbt sich bei fortgesetztem Erhitzen die hellgelbe Flüssigkeit nicht dunkler und zeigt sich nach dem Verjagen der braunen Dämpfe keine weitere Gasentwicklung, so ist die Veraschung beendet. Ist dies nicht der Fall, so setzt man weitere 5 ccm Säuregemisch hinzu, erhitzt weiter und wiederholt nach kurzer Zeit die Prozedur. Beim Erkalten der Flüssigkeit soll dieselbe ganz farblos sein. Erfahrungsgemäss braucht man für 0,5—0,8 Ausgangsmaterial höchstens 30—40 ccm Säuregemisch, meist sogar weniger. Für diesen Maximalwert von 40 ccm sind im folgenden die Quantitäten der Reagenzien berechnet. Zu der erkalteten Lösung giesst man jetzt 150 ccm Wasser, schüttelt um und setzt 50 ccm einer 50 %igen Ammonnitratlösung hinzu. Man erhitzt, bis eben Blasen aufsteigen. Jetzt fügt man 40 ccm einer 10 %igen Ammonmolybdatlösung hinzu; man schüttelt jetzt den Kolben $1/2$ Minute lang kräftig um, wodurch sich der feine Niederschlag von phosphormolybdänsaurem Ammoniak grobkörniger absetzt, und lässt ca. 10 Minuten stehen. Nun filtriert man vorsichtig die heisse Flüssigkeit durch ein kleines Filter im Rippentrichter, das man vorher mit kaltem Wasser gefüllt hat, um die Poren zusammenzuziehen. Der auf das Filter gelangende, kleinere Teil des gelben Niederschlages wird durch drei- bis viermaliges Auffüllen des Filters mit kaltem Wasser ausgewaschen. Zu dem im Kolben verbleibenden grösseren Teile des Niederschlages setzt man ca. 100 ccm kaltes Wasser, wäscht durch kräftiges Umschütteln aus und lässt absetzen (ca. 5 Minuten). Dann filtriert man die überstehende Flüssigkeit wieder ab, wäscht das Filter drei- bis viermal aus und füllt in den Kolben 150 ccm Wasser, schüttelt wieder kräftig um und wiederholt das Absetzenlassen. Nach meiner Erfahrung ist der Niederschlag im Kolben und auf dem Filter in der Regel jetzt vollkommen von Säure befreit, eine nach ca. 5 Minuten durch das Filter geschickte Stichprobe aus dem Kolben ergibt mit Lakmustinktur keine Rotfärbung mehr. Ist dies ausnahmsweise doch der Fall, so muss man weiter dekantieren. Das Filter wird nunmehr in den Kolben zurückgebracht und durch starkes Umschütteln möglichst zerteilt. Man setzt jetzt aus einer Bürette $1/2$ Normal-Natronlauge bis eben zum Farbloswerden der Flüssigkeit zu und fügt noch 4—5 ccm im Ueberschuss hinzu. Es genügten meist für mein Ausgangsmaterial 15—20 ccm. Durch die Natronlauge wird, wie empirisch von Neumann festgestellt worden ist, das phosphormolybdänsaure Ammoniak nach folgender Formel zersetzt:

$$\underbrace{2\,(NH_4)_3\,PO_4 \,.\, 24\,MoO_3 \,.\, 4\,HNO_3}_{\text{phosphormolybdänsaures Ammoniak}} + 56\,NaOH$$
$$= 2\,Na_2\,HPO_4 + 24\,Na_2\,MO_4 + 4\,NaNO_3 + 32\,H_2O + 6\,NH_3.$$

1) Archiv für Anat. u. Physiologie (phys. Abt.). 1900. S. 159.



Durch Kochen des Kolbeninhaltes (15—20 Minuten) wird das Ammoniak so lange vertrieben, bis die Dämpfe rotes Lakmuspapier nicht mehr bläuen. Jetzt kühlt man stark ab. Nach Zusatz von 1proz. alkoholischer Phenolphtaleinlösung als Indikator, gegen die Dinatriumphosphat neutral reagiert, titriert man mit $^1/_2$ Normal-Schwefelsäure bis zum Farbloswerden der Flüssigkeit zurück und kann so genau ermitteln, wieviel Natronlauge zur völligen Neutralisation des gelben Niederschlages notwendig war. Da nach der Formel 56 Mol. NaOH 1 Mol. P_2O_5 entsprechen, so entsprechen 56 Liter n-Natronlauge 142 g P_2O_5 oder 1 ccm $n/_2$ Natronlauge 1,268 mg P_2O_5. Die verbrauchte Anzahl Kubikzentimeter $n/_2$ Natronlauge mit 1,268 multipliziert, ergiebt die in dem Ausgangsmaterial enthaltene Phosphorsäure in Milligrammen.

Ich gehe nun zu meinen Versuchen selbst über und gebe zunächst eine Uebersicht über die Protokolle der einzelnen Versuchstiere, wobei ich aus den einzelnen Gruppen nur die exaktesten auswählen möchte.

I. Gruppe (Normaltiere).

Kaninchen 20. 30. Juni 1906. Nachdem der Urin 2 Tage lang auf etwaigen Eiweissgehalt kontrolliert und frei davon befunden wurde, wird das Tier getötet. Es wird Muskel und Leber zur Analyse entnommen.

Der Wassergehalt des Muskels beträgt 79,6 pCt.
" " der Leber " 74,6 "
Der Gesamtglührückstand des trockenen Muskels beträgt 5,65 pCt.
" " der Leber beträgt 5,1 resp. 5,08 pCt.
Der P_2O_5-Gehalt des trockenen Muskels beträgt 2,7 pCt.
" " " der " Leber " 2,7 "
(Wassergehalt der Niere 78,3 pCt.; Gesamtglührückstand der Niere 6,73 pCt.)

Kaninchen 23. 4. Juli 1906. Der Urin des Tieres ist frei von Albumen. Tier wird getötet und Muskel wird zur Analyse entnommen.

Der Wassergehalt	des Muskels	beträgt	77,2 pCt.
" Gesamtglührückstand	" "	"	5,32 resp. 5,39 pCt.
" P_2O_5-Gehalt	" "	"	2,6 pCt.

Kaninchen 27. 28. Aug. 1906. Der Urin ist frei von Eiweiss, das Tier wird getötet. Muskel und Leber werden zur Analyse entnommen.

Der Wassergehalt	des Muskels	beträgt	78,4 pCt.
" "	der Leber	"	76,2 "
" Gesamtglührückstand	des Muskels	"	5,7 "
" "	der Leber	"	5,9 "
" P_2O_5-Gehalt	des Muskels	"	— "
" " "	der Leber	"	— "

Kaninchen 30, 31. 8. Sept. 1906. Beider Tiere Urin ist frei von Eiweiss. Nach der Tötung wird der Muskel zur Analyse entnommen.

Der Wassergehalt	des Muskels (30)	beträgt	75,5 pCt.
" "	" " (31)	"	79,2 "
" Gesamtglührückstand	" " (30)	"	5,4 "
" "	" " (31)	"	5,65 "

Kaninchen 32. Der Urin des Tieres ist eiweissfrei, das Tier wird getötet. Muskel und Leber zur Analyse entnommen.

Der Wassergehalt	des Muskels	beträgt	78,8 pCt.
" "	der Leber	"	73,3 "



Der Gesamtglührückstand	des Muskels	„	5,42 „
„ „	der Leber	„	4,1 resp. 4,3 pCt. (!)
„ P_2O_5-Gehalt	des Muskels	„	2,65 pCt.
„ „ „	der Leber	„	2,2 „ (!)

Kaninchen 36. 3. Okt. 1906. Der Urin des Tieres ist frei von Eiweiss; dasselbe wird getötet und Muskel und Leber werden zur Analyse entnommen. Es ergibt sich:

Der Wassergehalt	des Muskels	mit	75,7 pCt.
„ „	der Leber	„	73,1 „
Gesamtglührückstand	des Muskels	„	5,8 „
„	der Leber	„	5,04 „
P_2O_5-Gehalt	des Muskels	„	2,6 „
„ „	der Leber	„	2,7 „

Kaninchen 38. 15. Okt. 1906. Der Urin des Tieres ist normal. Dem Tier wird der Unterschenkel in Narkose amputiert (s. u.), Tier stirbt bald nach der Operation. Temperatur 40°. Der normale Muskel wird zur Analyse verwertet. Es ergiebt sich:

Der Wassergehalt	des Muskels	mit	78,9 pCt.
„ Gesamtglührückstand	„ „	„	5,5 „

Kaninchen 41. 27. Oktober 1906. Der Urin ist normal, Tier stirbt ebenfalls nach der Amputation des Unterschenkels tags darauf. Temperatur 40°. Der normale Muskel wird analysiert:

Der Wassergehalt	des Muskels	beträgt	78,4 pCt.
„ Gesamtglührückstand	„ „	„	5,8 „

Kaninchen 57. Tier ist gesund, kein Albumen im Urin. In Narkose wird eine Kanüle in die Karotis eingeführt und abgeklemmt. Alsdann wird per Laparotomie ein Stück Leberlappen (L I) abgebunden und abgetrennt. Das Tier wird nunmehr entblutet und der Rest der Leber aus dem Abdomen entfernt. Hiervon wird ein Stück L II (ca. 14 g) zur Untersuchung entnommen.

Beide normalen Stücke, L I und LII, werden gesondert analysiert.

Es ergibt sich:

Wassergehalt	L I	= 74,7 pCt.
„	L II	= 74,6 „
Gesamtglührückstand	L I	= 5,5 „
„	L II	= 5,6 „
P_2O_5-Gehalt	L I	= 3,2 „
„ „	L II	= 3,1 „

Kaninchen 46 zeigte folgendes Verhalten:

Wassergehalt	des Muskels:	77,8 pCt.
„	der Leber:	74,8 „
Glührückstand	des Muskels:	— „
„	der Leber:	5,09 „
P_2O_5-Gehalt	des Muskels:	2,6 „
„ „	der Leber:	2,66 „

Kaninchen 47. Das Tier ist gesund, im Urin kein Eiweiss. 7. Dez. 1906. Tier erhält an 5 aufeinanderfolgenden Tagen ausser der gewöhnlichen Nahrung 100 ccm Wasser mit der Schlundsonde. Der Urin ist täglich vermehrt, frei von Eiweiss. Am 6. Tage wird das Tier getötet.

Sektion: Blase gefüllt, keine Oedeme, kein Aszites. Nieren normal.

Die zur Analyse entnommenen Organe ergeben:

Wassergehalt	des Muskels:	77,3 pCt.
"	der Leber:	74,9 "
Glührückstand	des Muskels:	5,7 "
"	der Leber:	5,6 "
P_2O_5-Gehalt	des Muskels:	3,0 "
" "	der Leber:	2,4 "

Kaninchen 48. Tier ist gesund, Urin normal. Vom 13. bis 17. Dez. 1906 erhält das Tier täglich neben seiner Nahrung 100 ccm Wasser mit der Sonde. Der Urin zeigt täglich eine Vermehrung gegen die Norm ohne pathologische Veränderungen. Am 6. Tage wird das Tier getötet.

Section: In der Harnblase etwas Urin; keine Hydropsien; Nieren normal.

Die Analyse der Organe (Muskel, Leber) ergibt nachstehende Verhältnisse:

Wassergehalt	des Muskels:	77,6 pCt.
"	der Leber:	74,0 "
Glührückstand	des Muskels:	5,25 "
"	der Leber:	4,5 "
P_2O_5-Gehalt	des Muskels:	2,2 resp. 2,3 pCt.
" "	der Leber:	2,2 pCt.

II. Gruppe (Uran-Wasser-Tiere).

Kaninchen 25. 7. Juli 1906. Tier hat eiweissfreien Urin. Erhält 0,005 Urannitrat subkutan und 100 ccm Wasser per Schlundsonde täglich bis zum 10. Juli 1906.

8. Juli 1906. 160 ccm Urin, Albumen schwach positiv.
9. " " 220 " " " gering.
10. " " 200 " " viel Albumen.
11. " " Tier ist moribund, wird daher getötet.

Sektion: In der Harnblase finden sich 45 ccm stark eiweisshaltiger Urin. In Bauchhöhle ca. 10 ccm Aszites. Nieren gross und ödematös, von Blutungen durchsetzt. Diagnose: Hämorrhagische Nephritis. Die Organe ergeben:

Wassergehalt	des Muskels	77,3 pCt.
"	der Leber	73,4 "
Glührückstand	des Muskels	5,31 "
"	der Leber	5,75 "
P_2O_5-Gehalt	des Muskels	2,85 "
"	der Leber	3,3 "

Kaninchen 28. 30. Aug. 1906. Tier ist nierengesund und erhält täglich 0,005 Urannitrat subkutan und 100 ccm Wasser per Schlundsonde. Es stirbt am 5. Tage unter Anurie.

Sektion: Blase ist leer, in der Bauchhöhle 35—40 ccm seröse, klare Flüssigkeit; Peritoneum und Muskulatur stark ödematös. Nieren gross, bunt. Diagnose: Hämorrhagische Nephritis.

Die Organe ergeben:

Wassergehalt	des Muskels	83,2 pCt.
"	der Leber	81,9 "
Glührückstand	des Muskels	6,45 bzw. 6,5 pCt.
"	der Leber	6,25 " 6,30 "

(Wassergehalt der Niere 84,4 pCt.; Glührückstand der Niere 7,1 pCt.)

Kaninchen 34. Tier ist gesund. Am 30. Sept. 1906 wird in Chloroformnarkose Hinterbein amputiert. Am folgenden Tage Urin ca. 50 ccm, Spuren von Albumen; Temperatur normal. Albumen schwindet im Verlaufe von 8 Tagen. Nach weiteren 8 Tagen täglich 0,005 Urannitrat und 100 ccm Wasser per Schlundsonde.



Am 2. Tage Urin 190 ccm, wenig Albumen.
„ 3. „ „ 110 „ mehr „

Tier tot.

Sektion: In der Blase ca. 20 ccm Urin, Albumen stark. In der Bauchhöhle ca. 15—20 ccm Aszites. Diagnose: Hämorrhagische Nephritis.

Die Organe ergeben folgende Verhältnisse:

Vor der Injektion ist des Muskels Wassergehalt 79,2 pCt.
Glührückstand 6,10 „

Nach Zuführung von Urannitrat ist Wassergehalt des Muskels 82,08 pCt.
Glührückstand „ „ 6,5 „
Wassergehalt der Leber 79,8 „
Glührückstand „ „ 5,9 „
P_2O_5-Gehalt des Muskels 2,96 „
„ der Leber 3,1 „

Kaninchen 39. Tier ist gesund, Urin eiweissfrei. Am 19. Okt. 1906 wird in Aethernarkose die Amputation des Hinterbeines in der Mitte des Oberschenkels vorgenommen und 11 g normale Muskelsubstanz zur Analyse gewonnen. Am folgenden Tage ist der Urin frei von Albumen, die Temperatur normal.

Am 25. Okt. 1906 erhält Tier 0,005 Urannitrat und 100 ccm Wasser per Schlundsonde, ebenso am 26. Okt. 1906 neben der gewöhnlichen Nahrung.

27. Okt. 1906. 400 ccm Urin, viel Albumen. Tier erhält 0,0025 Urannitrat und 100 ccm Wasser.

28. Okt. 1906. Tier hat 200 ccm Urin, viel Albumen, erhält 0,0025 Urannitrat und 100 ccm Wasser.

29. Okt. 1906. 18 ccm Urin, Albumen stark. Tier erhält nichts ausser der Nahrung.

30. Okt. 1906. Anurie; Tier tot.

Sektion: Die Harnblase ist leer; in der Brust- und Bauchhöhle befinden sich zusammen ca. 25 ccm klare, seröse Flüssigkeit. Die Nieren sind gross, sehr stark gequollen, besonders in der Marksubstanz, von zahlreichen Blutungen durchsetzt.

Diagnose: Hämorrhagische Nephritis.

Das analysierte Organ (Muskel) vor Zuführung des Giftes zeigte folgende Verhältnisse:

Wassergehalt des normalen Muskels: 77,6 pCt.
Glührückstand „ „ „ 5,65 „
P_2O_5-Gehalt „ „ „ 2,73 „

Nach Injektion von Urannitrat und Wasserzuführung ergibt sich folgender Befund:

Wassergehalt des Muskels: 81,9 pCt.
„ der Leber: 77,4 „
Glührückstand des Muskels: 6,55 „
„ der Leber: 5,9 „
P_2O_5-Gehalt des Muskels: 2,79 „
„ „ der Leber: 3,23 resp. 3,3 pCt.

Kaninchen 42. Tier ist gesund, der Urin ist normal. Am 30. Okt. 1906 wird in Aethernarkose die Amputation des einen Hinterbeines vorgenommen und ca. 8 g Muskel zur Analyse gewonnen. Urin ist nach der Operation normal, ebenso die Temperatur (39,1°).

Am 18. Nov. 1906 erhält Tier 0,005 Urannitrat und 100 ccm Wasser per Sonde neben der Nahrung.

19. Nov. 1906. 120 ccm Urin; Albumen positiv. 0,005 Urannitrat und 100 ccm Wasser.



20. Nov. 1906. 200 ccm Urin; Albumen. 0,005 Urannitrat und 100 ccm Wasser.

21. Nov. 1906. 150 ccm Urin; Albumen. 0,005 Urannitrat und 100 ccm Wasser.

22. Nov. 1906. Urin ca. 10 ccm. Albumen. Kein Urannitrat, aber 100 ccm Wasser per Sonde.

23. Nov. 1906. Ca. 5 ccm Urin entleert; Tier tot.

Sektion: In der Blase noch einige ccm eiweisshaltiger Urin. In der Bauchhöhle ca. 45 ccm leicht blutiggefärbte Flüssigkeit, in der Brusthöhle etwa 15 ccm. Die Nieren sind ödematös, gross.

Diagnose: Hämorrhagische Nephritis.

Vor der Zuführung des Giftes zeigt der normale Muskel folgende Werte:

Wassergehalt	des normalen Muskels:	78,6 pCt.
Glührückstand	„ „ „	5,53 „

Nach der Injektion des Urans und Zuführung von 100 ccm Wasser zeigen die Organe (Muskel und Leber) folgende Verhältnisse:

Wassergehalt	des Muskels:	83,7 pCt.
„	der Leber:	80,9 „
Glührückstand	des Muskels:	6,2 „
„	der Leber:	5,8 „
P_2O_5-Gehalt	des Muskels:	— „
„ „	der Leber:	2,7 resp. 2,7 pCt.
		2,7 „ 2,8 „

Kaninchen 53. Am 1. Febr. 1907 erhält das gesunde Tier neben der Nahrung 0,005 Urannitrat und nur 50 ccm Wasser per Sonde.

2. Febr. 1907. 150 ccm Urin; Albumen positiv. 0,005 Urannitrat und 50 ccm Wasser.

3. Febr. 1907. 100 ccm Urin; Albumen stark. 0,005 Urannitrat und 50 ccm Wasser.

4. Febr. 1907. Anurie; 0,005 Urannitrat und 50 ccm Wasser.

5. Febr. 1907. Anurie; 0,005 Urannitrat und 50 ccm Wasser.

Das Tier frisst noch.

6. Febr. 1907. Anurie; 0,005 Urannitrat und 50 ccm Wasser.

7. Febr. 1907. Anurie.

Da das Tier sehr schlaff, wird es getötet, vorher werden ca. 10 ccm Blut aus Karotis durch Aderlass entnommen.

Sektion: Harnblase leer; Nieren gross, bunt. In der Bauchhöhle ca. 90 ccm, in der Brusthöhle etwa 30 ccm klare, seröse Flüssigkeit.

Diagnose: Hämorrhagische Nephritis.

Die Untersuchung der Organe ergibt folgende Resultate:

Wassergehalt	des Muskels:	81,2 pCt.
„	der Leber:	75,2 „
Glührückstand	des Muskels:	5,4 resp. 5,4 pCt.
„	der Leber:	4,8 „ 4,8 „
P_2O_5-Gehalt	des Muskels:	2,58 pCt.
„ „	der Leber:	2,92 „

Kaninchen 55. 3. März 1907. Das normale Tier erhält ausser der gewöhnlichen Nahrung 0,005 Urannitrat und 50 (!) ccm Wasser.

4. März 1907. Urinmenge: 170 ccm; Albumen positiv. 0,005 Urannitrat und 50 ccm Wasser.

5. März 1907. Urinmenge: 60 ccm; Albumen sehr stark. Kein Uran, nur 50 ccm Wasser,



6. März 1907. 28 ccm Urin; Albumen stark. 0,005 Urannitrat und 50 ccm Wasser.

7. März 1907. Ca. 3 ccm Urin; Albumen stark. 0,005 Urannitat und 50 ccm Wasser.

8. März 1907. Anurie; Tier moribund.

Das Tier wird nach Entnahme von ca. 10 ccm Blut durch Aderlass getötet.

Sektion: Blase leer; in der Bauchhöhle etwa 20 ccm, in der Brusthöhle ca. 10 ccm klare seröse Flüssigkeit; sehr starke Oedeme der Haut und Muskulatur. Nieren sehr gross, bunt. Diagnose: Hämorrhagische Nephritis.

Die Analyse der Organe (Muskel, Leber) ergeben folgende Werte:

Wassergehalt	des Muskels:	83,2	pCt.
„	der Leber:	76,9	„
Glührückstand	des Muskels:	6,3	„
„	der Leber:	5,76	„
P_2O_5-Gehalt	des Muskels:	2,7	„
„ „	der Leber:	3,07	„

Kaninchen 18. Am 25. Juni 1906 wurde dem Tier, dessen Urin frei von Albumen war, 0,005 Urannitrat und 100 ccm Wasser per Schlundsonde gegeben neben gewöhnlicher Nahrung.

26. Juni 1906. 100 ccm Urin, Albumen in Spuren.
0,005 Urannitrat + 100 ccm Wasser.

27. Juni 1906. 182 ccm Urin; geringe Menge Albumen.
0,005 Urannitrat + 100 ccm Wasser.

28. Juni 1906. 40 ccm Urin; viel Albumen, viel Zylinder (Blut- und granulierte Zylinder).
0,0025 Urannitrat + 100 ccm Wasser.

29. Juni 1906. Tier ist tot.

Sektion: In der Harnblase finden sich wenige ccm stark eiweisshaltigen Urins. Das Peritoneum sowie die Muskulatur und Fettgewebe stark ödematös, in der Bauchhöhle ca. 10 ccm seröse Flüssigkeit.

Nieren bunt. Diagnose: Hämorrhagische Nephritis.

Die Analyse der Organe (Muskel, Leber) ergibt:

Wassergehalt	des Muskels:	82,07	resp.	82,5	pCt.
„	der Leber:	81,7	„	81,08	„
Glührückstand	des Muskels:	6,6	„	6,7	„
„	der Leber:	6,1	„	6,2	„

(Hier wurden Muskelstücke aus verschiedenen Körpergegenden und die gesamte Leber in zwei Teilen der Analyse unterzogen.)

[Wassergehalt der Nieren 84,4 pCt., Glührückstand der Niere 7,2 pCt.]

Kaninchen 22. Das gesunde Tier erhält am 2. Juli 1906 0,005 Urannitrat subkutan und 100 ccm Wasser per Schlundsonde neben dem gewöhnlichen Futter.

3. Juli 1906. 150 ccm Urin, minimale Spuren Eiweiss.
0,005 Urannitrat + 100 ccm Wasser.

4. Juli 1906. 145 ccm Urin, Albumen $^1/_2$ pM. Esbach.
0,005 Urannitrat + 100 ccm Wasser.

5. Juli 1906. 140 ccm Urin; Albumen 3 pM.
0,005 Urannitrat + 100 ccm Wasser.

6. Juli 1906. 50 ccm Urin, Albumen 8 pM.

Tier ist sehr schlaff, wird daher getötet.

Sektion: In der Harnblase ca. 25 ccm stark eiweisshaltiger Urin; starke Oedeme der Muskulatur und des Peritoneum. In Bauch- und Brusthöhle finden sich ca. 35 ccm



klare seröse Flüssigkeit. Nieren stark geschwollen, Rinde von Blutungen durchsetzt. Diagnose: Hämorrhagische Nephritis; Aszites, Oedeme.

Die Analyse der Organe ergibt:

Wassergehalt	des Muskels:	84,31 pCt.
„	der Leber:	78,5 „
Glührückstand	des Muskels:	6,7 „
„	der Leber:	6,47 „

III. Gruppe (Urantiere).

Kaninchen 24. Der Urin (ca. 160 ccm) ist frei von Eiweiss. Das Tier erhält am 5. Juli 1906 0,005 Urannitrat subkutan, daneben gewöhnliche Nahrung.

6. Juli 1906. Urin ca. 145 ccm. Spuren von Albumen. Tier erhält 0,005 Urannitrat subkutan.

7. Juli 1906. Urin 94 ccm. Albumen gering. Aus äusseren Gründen erhält Tier heut keine Injektion.

8. Juli 1906. Urin 40 ccm. Alb. 0,005 Urannitrat.

9. Juli 1906. Anurie. Tier ist sehr schlaff, wird daher getötet.

Sektion: Blase ist leer. Haut ist ödematös. In der Bauchhöhle ca. 10 ccm klare seröse Flüssigkeit. Die Nieren sind stark geschwollen und mit zahlreichen Hämorrhagien durchsetzt. Diagnose: Hämorrhagische Nephritis. Es werden Muskel und Leber zur Analyse entnommen. Es beträgt:

Der	Wassergehalt	des Muskels	79,7 pCt.
„	„	der Leber	74,3 „
„	Gesamtglührückstand	des Muskels	5,7 „
„	„	der Leber	5,5 „

[Wassergehalt der Niere 82,4 pCt.; Glührückstand der Niere 6,7 pCt.]

Kaninchen 33. Der Urin ist eiweissfrei. Das Tier erhält neben gewöhnlicher Nahrung am 18. Sept. 1906 0,005 Urannitrat.

Am 19. Sept. 1906 beträgt die Urinmenge 150 ccm, Albumen in Spuren. Normalnahrung, 0,005 Urannitrat.

20. Sept. 1906. 170 ccm Urin, Alb. ca. 1/2 pM. Kein Zucker.

21. Sept. 1906. 35 ccm Urin; Albumen 4 pM.

22. Sept. 1906. Anurie.

Tier ist moribund und wird daher getötet.

Sektion: Blase leer. In der Bauchhöhle einige ccm seröse Flüssigkeit. Niere ödematös, von Blutungen durchsetzt. Diagnose: Hämorrhagische Nephritis.

Die zur Analyse entnommenen Organe ergaben:

Wassergehalt	des Muskels:	81,2 pCt,	
„	der Leber:	77,0 „	
Glührückstand	des Muskels:	6,5 „	resp. 6,5 pCt.
„	der Leber:	5,9 „	„ 6,0 „
P_2O_5-Gehalt	des Muskels:	2,7 „	
„	der Leber:	3,38 „	

Kaninchen 35. Das Tier ist nierengesund. Am 30. Sept. 1906 wird dem Tier in Chloroformnarkose das eine Hinterbein in der Mitte des Oberschenkels amputiert und auf diese Weise ca. 15 g Normalmuskel gewonnen und der Analyse unterworfen. Tags darauf hat das Tier wenig Urin mit geringer Menge Albumen. Die Temperatur ist normal (39°).

Im Laufe von 8 Tagen klingt die Albuminurie (vermutlich infolge des Chloroforms) ganz ab bei normalen Urinmengen (ca. 200 ccm). Tier ist gesund.

Am 10. Okt. 1906 erhält Tier 0,005 Urannitrat subkutan.

11. Okt. 1906. 190 ccm Urin, Albumen gering.



12. Okt. 1906. 150 ccm Urin; Albumen. Frisst stark.

14. Okt. 1906. 30 ccm Urin; viel Albumen.

15. Okt. 1906. Tier ist moribund, wird getötet.

Sektion: In der Blase ein paar Kubikzentimeter eiweisshaltiger Urin. In Bauchhöhle ca. 25 ccm klare seröse Flüssigkeit: Nieren gross, Blutungen. Diagnose: Hämorrhagische Nephritis.

Die Organe (Muskel) vor Zuführung des Giftes ergaben:

Wassergehalt des Muskels: 76,7 pCt.
Glührückstand „ „ 5,84 „ resp. 5,9 pCt.
P_2O_5-Gehalt „ „ 2,7 „

Die Organe nach Injektion des Urans ergaben:

Wassergehalt des Muskels: 79,7 pCt.
Glührückstand „ „ 6,3 „
Wassergehalt der Leber: 76,9 „
Glührückstand „ „ 5,8 „
P_2O_5-Gehalt des Muskels: 2,6 „
„ „ der Leber: 3,5 „

Kaninchen 37. Tier ist nierengesund. Am 11. Okt. 1906 wird der Schenkel amputiert in Aethernarkose und ca. 8 g Muskel zur Analyse gewonnen. Am 12. Okt. 1906 hat Tier ca. 140 ccm Urin mit Spuren von Albumen. Temperatur 39,2°; Tier frisst stark.

Am 25. Okt. 1906. 0,005 Urannitrat.

26. Okt. 1906. 0,005 Urannitrat.

27. Okt. 1906. Ca. 125 ccm Urin; Albumen. 0,0025 Urannitrat.

28. Okt. 1906. Ca. 120 ccm Urin; Albumen stark. 0,0025 Urannitrat.

29. Okt. 1906. Ca. 30 ccm Urin. Albumen stark. Tier tot.

Sektion: Niere klein, von Blutungen durchsetzt. Blase ist leer, in Bauchhöhle wenige (10) Kubikzentimeter Aszites. Diagnose: Hämorrhagische Nephritis.

Die normale Muskel ergibt:

Wassergehalt des Muskels: 79,3 pCt.
Glührückstand „ „ 5,58 „
P_2O_5-Gehalt „ „ 2,8 „

Die Organe nach Uraninjektion ergeben:

Wassergehalt des Muskels: 81,9 pCt.
Glührückstand „ „ 6,2 „
P_2O_5-Gehalt „ „ 2,8 „
Wassergehalt der Leber: 82,0 „
Glührückstand „ „ 5,7 „
P_2O_5-Gehalt „ „ 2,85 „

Kaninchen 11. Tier erhielt täglich 0,005 Urannitrat subkutan. Es starb am 3. Tage mit Anurie. Die Sektion ergab: Bauchhöhle frei von Transsudaten, keine sonstigen hydropischen Zeichen. Hämorrhagische Nephritis.

Es betrug der Wassergehalt des Muskels: 82,7 pCt.
„ „ „ „ „ „ 80,1 „

Kaninchen 15. Tier erhielt täglich 0,005 Urannitrat subkutan. Es starb am 3. Tage mit Anurie. Die Sektion ergab eine hämorrhagische Nephritis. Kein Aszites oder sonstigen Ergüsse oder Oedeme. Es betrug der Wassergehalt des Muskels: 81,9 pCt.

IV. Gruppe (Kantharidin-Tiere).

Kaninchen 21. Das gesunde Tier erhält am 29. Juni 1906 0,0025 Kantharidin subkutan.

30. Juni 1906. Kein Urin; 0,0025 Kantharidin.

1. Juli 1906. Kein Urin; 0,0025 Kantharidin.

2. Juli 1906. 15 ccm Urin; Alb. positiv. 0,0025 Kantharidin.

3. Juli 1906. 130 ccm Urin; Alb. positiv.

Tier ist sehr schlaff, wird daher getötet.

Sektion: In der Blase noch 80 ccm eiweisshaltiger Urin; Peritoneum ödematös, wenige ccm Transsudat. Nieren von Blutungen durchsetzt.

Diagnose: Hämorrhagische Nephritis.

Die Organe zeigen folgende Verhältnisse:

Wassergehalt	des Muskels:	78,6 pCt.
„	der Leber:	76,01 „
Glührückstand	des Muskels:	5,3 „
„	der Leber:	5,5 „
P_2O_5-Gehalt	des Muskels:	2,6 „

(Wassergehalt der Nieren: 79,8 pCt., Gesamtglührückstand der Niere: 6,5 pCt.)

Kaninchen 44. Am 16. Nov. 1906 wird dem gesunden Tier in Aethernarkose das Hinterbein amputiert; Urin und Temperatur (39,2°) sind normal. Es werden zur Analyse ca. 10 g frischer Normalmuskel gewonnen.

Am 7. Jan. 1907 erhält Tier ausser seiner Nahrung 0,0025 Kantharidin.

8. Jan. 1907. 130 ccm Urin, Spuren von Albumen.

Vom 8.—20. Jan. 1907 erhält Tier täglich (ausgenommen 13. Januar 1907) 0,0025 Kantharidin.

Die Urinmengen gehen bis 60 ccm herunter — einmal am 10. Jan. 1907 wegen Mangel an Nahrung kein Urin — steigen dann aber bis zum 20. Jan. 1907 wieder auf 120 ccm. Albumen positiv.

Am 21. Jan. 1907 Anurie, Tier tot.

Sektion: Blase leer, keine Spur von Aszites, in der Brusthöhle 3—4 ccm seröse Flüssigkeit, keine Oedeme. Nieren bunt. Diagnose: Hämorrhagische Nephritis.

Der Muskel vor der Injektion zeigte folgendes Verhalten:

Wassergehalt	des normalen Muskels:	77,5 pCt.
Glührückstand	„ „ „	5,4 „
P_2O_5-Gehalt	„ „ „	2,7 „

Nach der Injektion des Giftes:

Wassergehalt	des Muskels:	77,8 pCt.
„	der Leber:	75,0 „
Glührückstand	des Muskels:	5,1 „
„	der Leber:	4,9 resp. 4,9 pCt.
P_2O_5-Gehalt	des Muskels:	2,69 pCt.
„	der Leber:	2,97 „

Kaninchen 49. Am 19. Jan. 1907 hat Tier 90 ccm Urin, frei von Albumen.

20. Jan. 1907. 0,0025 Kantharidin.

21. Jan. 1907. 56 ccm Urin; Albumen gering. 0,0025 Kantharidin. Wenig Futter.

22. Jan. 1907. Ca. 30 ccm Urin; viel Albumen. 0,0025 Kantharidin.

23. Jan. 1907. 52 ccm Urin; viel Albumen, Tier frisst nicht mehr. 0,0025 Kantharidin.

24. Jan. 1907. Anurie; Tier ist tot.

Sektion: Harnblase ist leer; in Brust- und Bauchhöhle keine Spur von Transsudat, keine Oedeme.

Nieren von Blutungen durchsetzt.

Diagnose: Hämorrhagische Nephritis.



Die Organe (Muskel und Leber) haben folgenden Befund:

Wassergehalt	des Muskels:	77,1	pCt.
„	der Leber:	72,8	„
Glührückstand	des Muskels:	5,8	„
„	der Leber:	5,07	„
P_2O_5-Gehalt	des Muskels:	2,76	„
„ „	der Leber:	2,95	„

Kaninchen 13 zeigte beim am 4. Tage unter Anurie erfolgten Tode folgendes Verhalten. Es betrug der

Wassergehalt	des Muskels:	77,6	pCt.
„	der Leber:	72,5	„

Anhang zu Gruppe IV.

Kaninchen 50. Tier ist gesund. Erhält am 23. Jan. 1907 0,0025 Kantharidin subkutan und 50 ccm Wasser mit der Schlundsonde.

24. Jan. 1907. Ca. 110 ccm Urin, kein Albumen. Dieselbe Gabe.

25. Jan. 1907. Ca. 115 ccm Urin, kein Albumen. Dieselbe Gabe.

26. Jan. 1907. 230 ccm Urin. Albumen gering. Dieselbe Gabe.

27. Jan. 1907. 70 ccm Urin. Albumen. Dieselbe Gabe.

28. Jan. 1907. 50 ccm Urin. Albumen stark. Dieselbe Gabe.

29. Jan. 1907. 50 ccm Urin. Albumen stark. Tier tot.

Sektion: In der Bauchhöhle einige ccm Flüssigkeit. Peritoneum feucht. Starke Oedeme.

Diagnose: Hämorrhagische Nephritis.

Die Organanalyse ergab:

Wassergehalt	des Muskels:	81,1	pCt.
Glührückstand	„ „	5,4	„
Wassergehalt	der Leber:	78,2	„
Glührückstand	„ „	5,9	„

Kaninchen 56. Tier ist gesund. Erhält am 17. März 1907 Kantharidin 0,0025 und 50 ccm Wasser.

18. März 1907. Urin 170 ccm; Albumen in Spuren. Dieselbe Gabe.

19. März 1907. Urin 190 ccm; Albumen in Spuren. Dieselbe Gabe.

Nach 5 Tagen wird die Wassergabe eingestellt, Tier erhält jeden zweiten Tag 0,0025 Kantharidin bei dauerndem Wohlbefinden. Am 14. Mai 1907 plötzliche Anurie, tags darauf Tier tot.

Die Urinmengen schwanken zwischen 110—200 ccm und gehen während der ganzen Krankheitsdauer selten unter 100 ccm hinab. Der Eiweissgehalt schwankt zwischen Spuren und geringen Mengen.

Sektion: In der Bauchhöhle ca. 25 ccm blutiggefärbte Flüssigkeit, in der Brusthöhle einige ccm klare. Starke Oedeme. Diagnose: Hämorrhagische Nephritis.

Die Organanalyse ergab:

Wassergehalt	des Muskels:	83,6	pCt.
Glührückstand	„ „	6,19	„

Wir gehen jetzt zu der Betrachtung und Erläuterung der Versuchsergebnisse über.

Was zunächst die Befunde bei normalen Kaninchen anlangt, so ergibt sich für den Wassergehalt des Muskels ein Wert, der zwischen 75,5 und 79,6 pCt. (im Mittel 77,0 pCt.) schwankt (s. Tabelle I). schwankt. Die Werte für die Trockensubstanz betragen dementsprechend 20,4—24,5. Für die normale Leber — ob dieselbe mehr oder weniger



bluthaltig ist, scheint nach Untersuchungen von Tier 57 keine Rolle zu spielen — haben wir einen Wassergehalt von 73,1—76,2 pCt., was einem Trockenrückstand von 23,8—26,9 pCt. entspricht. Diese Zahlen stimmen im ganzen und grossen mit denen von Georgopulos (l. c.), der auch das Kaninchen als Versuchstier benutzte, überein, hier findet sich als Wert für die Trockensubstanz des Muskels 22,6—27,3 pCt.;

Tabelle I (Normaltiere).

No.	Wasser-gehalt pCt.	Trockenrückstand pCt.	Gesamt-glührückstand pCt.	P_2O_5-Gehalt pCt.
		Muskel.		
20.	79,6	20,4	5,65	2,7
23.	77,2	22,8	5,39	—
27.	78,4	21,6	5,7	—
30.	75,5	24,5	5,4	—
31.	79,2	20,8	5,6	—
32.	78,8	21,2	5,4	—
40.	78,3	21,7	6,0	—
41.	78,4	21,6	5,88	—
46.	77,8	22,2	—	2,6
36.	75,7	24,3	5,8	2,75
34.	79,2	20,8	6,1	—
39.	77,6	22,4	5,65	2,73
42.	78,6	21,4	5,5	—
37.	79,3	20,7	5,58	2,8
35.	76,7	23,3	5,87	2,7
		Leber.		
20.	74,6	25,4	5,1	2,67
27.	76,2	23,8	5,9	—
36.	73,1	26,9	5,07	2,7
32.	73,3	26,7	4,1	2,2
46.	74,8	25,2	5,09	2,66
57.	74,65	25,35	5,55	3,15

Anhang zu Tabelle I.

A. Bestimmungen am normalen menschlichen Organ.

I. Mann mit Schädelbasisfraktur, ohne pathologische Veränderungen der Organe. Leiche frisch.

Wassergehalt		Trocken-rückstand		Gesamtasche		P_2O_5-Gehalt	
Muskel	Leber	Muskel	Leber	Muskel	Leber	Muskel	Leber
75,1	74,4	24,9	25,6	3,9	4,8	1,75	2,49

II. Knabe (12 Jahre) mit akuter Kohlenoxydvergiftung; Organe pathologisch nicht verändert, Leiche frisch seziert.

77,00	74,8	23,0	25,2	4,1	4,7	1,8	2,35

B. Normalwassertiere.

77,3	74,9	22,7	25,1	5,7	5,6	2,4	3,05
77,6	74,0	22,4	26,0	5,25	4,5	2,25	2,2



Tabelle II (Uran-Wassertiere).

No.	Zeit der Untersuchung	Wassergehalt pCt.	Trocken-rückstand pCt.	Glüh-rückstand pCt.	Phosphor-säuregehalt pCt.
		Muskel.			
25.	Nach der Injektion	77,3	22,7	5,31	2,85
28.	„ „ „	83,2	16,8	6,47	—
34.	Vor „ „	79,2	20,8	6,1	—
	Nach „ „	82,08	17,92	6,5	2,96
39.	Vor „ „	77,6	22,4	5,65	2,73
	Nach „ „	81,9	18,1	6,55	2,79
42.	Vor „ „	78,6	21,4	5,53	—
	Nach „ „	83,7	16,3	6,2	—
53.	„ „ „	81,2	18,8	5,4	2,58
55.	„ „ „	83,2	16,8	6,3	2,7
18.	„ „ „	82,3	17,7	6,7	—
22.	„ „ „	84,3	15,7	6,7	—
		Leber.			
25.	Nach der Injektion	73,4	26,6	5,75	3,3
28.	„ „ „	81,9	18,1	6,27	—
34.	„ „ „	79,8	20,2	5,9	3,1
39.	„ „ „	77,4	22,6	5,9	3,27
42.	„ „ „	80,9	19,1	5,8	2,7
53.	„ „ „	75,2	24,8	4,8	2,92
55.	„ „ „	76,9	23,1	5,76	3,07
18.	„ „ „	81,4	18,6	6,2	—
22.	„ „ „	78,5	21,5	6,47	—

Tabelle III (Urantiere).

No.	Zeit der Untersuchung	Wassergehalt pCt.	Trocken-rückstand pCt.	Glüh-rückstand pCt.	Phosphor-säuregehalt pCt.
		Muskel.			
24.	Nach der Injektion	79,7	20,3	5,7	—
35.	Vor „ „	76,7	23,3	5,87	2,7
	Nach „ „	79,7	20,3	6,3	2,6
37.	Vor „ „	79,3	20,7	5,58	2,8
	Nach „ „	81,9	18,1	6,2	2,8
33.	„ „ „	81,2	18,8	6,5	2,7
11.	„ „ „	82,7	17,3	—	—
15.	„ „ „	81,9	18,1	—	—
		Leber.			
24.	Nach der Injektion	74,3	25,7	5,5	—
35.	„ „ „	76,9	23,1	5,8	3,5
37.	„ „ „	82,0	18,0	5,7	2,85
33.	„ „ „	77,0	23,0	5,95	3,38
11.	„ „ „	80,1	19,9	—	—

Tabelle IV (Kantharidin-Tiere).

No.	Zeit der Untersuchung	Wassergehalt pCt.	Trocken-rückstand pCt.	Glüh-rückstand pCt.	Phosphor-säuregehalt pCt.
		Muskel.			
21.	Nach der Injektion	78,6	21,4	5,3	2,6
44.	Vor „ „	77,5	22,5	5,4	2,7
	Nach „ „	77,8	22,2	5,1	2,69
49.	„ „ „	77,1	22,9	5,8	2,76
13.	„ „ „	77,6	22,4	—	—



Tabelle IV (Fortsetzung).

No.	Zeit der Untersuchung	Wassergehalt pCt.	Trocken-rückstand pCt.	Glüh-rückstand pCt.	Phosphor-säuregehalt pCt.
			Leber.		
21.	Nach der Injektion	76,0	24,0	5,5	—
44.	" " "	75,0	25,0	4,9	2,97
49.	" " "	72,8	27,2	5,07	2,95
13.	" " "	72,5	27,5	—	—

für die der Leber 24—28 pCt., Katz[1]) findet für den Trockenrückstand des Kaninchenmuskels den Wert von 23,17 pCt. Anderweitige Untersuchungen am normalen Säugetier geben für den Wassergehalt der in Frage stehenden Organe ähnliche Verhältnisse. So fand E. Wolff[2]) im Muskelfleisch des Kalbes, Pferdes, Rindes und Schweines einen Wassergehalt von 75—78 pCt., für die Kalbsleber geben Albu und Neuberg (l. c. S. 242) einen Wassergehalt von 72,7 pCt. an. Für den Wassergehalt des normalen Muskels des Menschen liegt bisher nur eine Untersuchung von Katz (l. c.) vor, während Bestimmungen über den Wassergehalt der normalen menschlichen Leber noch nicht gemacht sind. Daher werden die Untersuchungen, die ich mit der liebenswürdigen Erlaubnis des Herrn Geh. Rat Prof. Dr. Strassmann von der Kgl. Unterrichtsanstalt für Staatsarzneikunde bei zwei Menschen, von denen der eine an Schädelbasisfraktur, der andere an akuter Kohlenoxydvergiftung zugrunde ging, und bei denen die Sektion bald nach dem Tode keine andere Anomalie der Organe ergab, ausführen konnte, von einigem Interesse sein, zumal da sich ergibt, dass die gefundenen Werte im ganzen und grossen mit denen der erwähnten Säugetiere übereinstimmen.

Der Wassergehalt des normalen, frischen menschlichen Muskels beträgt nach meiner Untersuchung 75,1—77,01 pCt. auf trockene Substanz berechnet, entsprechend einem Trockenrückstand von 24,9—22,99 pCt. Die normale frische menschliche Leber zeigt einen Wassergehalt von 74,4—74,8 pCt. mit einem Trockenrückstand von 25,6—25,2 pCt.

Für den normalen menschlichen Muskel gibt Katz (l. c.) einen Wert von 72,53 pCt. Wassergehalt an. Diese geringe Abweichung nach unten gegenüber meinen Zahlen erklärt sich vielleicht durch den Zeitpunkt der Untersuchung nach dem Tode. Der Wassergehalt für die menschliche Leber beträgt nach Dennstedt und Rumpf (l. c.) im Durchschnitt 79,7 pCt. Diese Zahl ist als Mittel zahlreicher pathologischer Lebern gewonnen und dürfte daher mit den tatsächlichen normalen Werten nicht identisch sein.

Ausser dem Wassergehalt resp. Trockenrückstand des normalen Tieres habe ich noch den Gesamtglührückstand und den Phosphorsäure-

1) Pflügers Archiv. Bd. 63. 1896.
2) Zitiert nach Albu-Neuberg, Mineralstoffwechsel. S. 240.



gehalt des normalen Muskels und der normalen Leber bestimmt. Was die Werte des ersteren betrifft, so schwankt derselbe zwischen 5,39—6,1 pCt. vom Trockenrückstande, die meisten Werte bewegen sich unter 5,7 pCt. Für die normale Leber beträgt die Gesamtasche 5,07—5,9 pCt.; im Durchschnitt 5,4 pCt. Schwankungen im Blutgehalt des Organs scheinen nicht von Einfluss auf den Wasser-, Gesamtaschen- und P_2O_5-Gehalt, wie die Untersuchungen bei Tier 57 beweisen, zu sein. Allerdings würde ein Auswaschen des frischen Organs, wie aus den Bestimmungen Wohlgemuths (Biochem. Ztschr. Bd. I. 1906) hervorgeht, den Salzgehalt, besonders die Phosphorsäure, wesentlich beeinflussen. Ich habe daher in allen Versuchen davon Abstand genommen. Für die normalen menschlichen Organe stellte sich in meinen Untersuchungen der Glührückstand wie folgt: Die Asche des Muskels ergab 3,9 pCt. resp. 4,1 pCt. der Trockensubstanz, die der Leber betrug 4,8 pCt. resp. 4,7 pCt. Mit diesen meinen Werten des normalen menschlichen Muskels stimmt eine aus älterer Zeit stammende Gesamtaschen-Bestimmung von v. Bibra (cit. nach Albu-Neuberg, S. 14) überein, hiernach beträgt die Gesamtasche des Muskels 4 pCt. der Trockensubstanz.

Von weiteren Aschenuntersuchungen normaler Organe kommen aus neuerer Zeit die von Katz in Betracht. Katz (l. c.) hat die verschiedenen Fleisch-(Muskel-)arten — ich betrachte hier nur des Vergleiches halber den Muskel des Menschen und des Kaninchens — auf seine anorganischen Salzbestandteile analysiert. Er hat seine Bestimmungen wie ich am nicht entfetteten Muskel vorgenommen und seine Werte auf 100 Teile trockene Substanz berechnet. So findet er für den menschlichen Muskel einen Gesamt-Phosphorsäure-Gehalt (P_2O_5) von 1,69 pCt.; meine Werte für den normalen menschlichen Muskel betragen 1,75 pCt. resp. 1,8 pCt. P_2O_5 (s. Tabelle Ia). Was den P_2O_5-Gehalt des normalen Kaninchenmuskel anlangt, so habe ich Werte von 2,6—2,8 pCt., im Mittel 2,71 pCt. P_2O_5 gefunden. Demgegenüber gibt Katz (l. c.) für den Kaninchenmuskels einen Prozentgehalt von im Durchschnitt 2,5 P_2O_5 an. Diese geringen Differenzen in beiden Untersuchungsreihen beruhen vielleicht in der gewählten Methode für die Bestimmung der Phosphorsäure; Katz hat als Magnesiumpyrophosphat gewogen, während ich durchweg die Neumannsche Methode (s. o.) angewandt habe. Für die normale Leber des Kaninchens ergab die Bestimmung der Phosphorsäure einen Wert, der im Durchschnitt 2,67 pCt. auf Trockensubstanz berechnet betrug und somit nicht wesentlich von dem P_2O_5-Gehalt des Muskels abweicht. Geringe Schwankungen nach oben (Tier 57) und nach unten (Tier 32) kommen zuweilen vor, doch ist dabei nicht zu übersehen, dass die Gesamtasche diese jeweiligen Abweichungen von der Durchschnittszahl des normalen Organs mitmacht.

Wir verlassen hiermit die Betrachtung des normalen Organs und gehen nunmehr zu den Befunden bei den verschiedenen Formen der uns



hier speziell interessierenden akuten Nephritis über. Wir betrachten zunächst diejenige Gruppe von Tieren, die klinisch und bei der Sektion das Bild der Nephritis mit Aszites geben.

Diese Gruppe in unserer Versuchsreihe bildeten die Tiere, denen ausser der Einverleibung von Urannitrat noch Wasser in wechselnden Mengen (50—100 ccm) zugeführt wurde. Bei diesen Tieren war die Harnmenge in der Regel in den beiden ersten Tagen vermehrt, zuweilen erheblich, andere Male weniger ausgesprochen; die Urinsekretion nahm dann allmählich ab und schliesslich trat in den meisten Fällen Anurie ein. Einige Tiere starben vor völligem Versagen der Wasserausscheidungsfähigkeit, ein Tier (53) lebte auffallender Weise fast 4 Tage bei völliger Anurie, die bereits am dritten Tage aufgetreten war. Trotz dieser Verschiedenheiten im Verlaufe dieser Nephritis sind wir doch in der Lage, gewisse Parallelen zwischen den einzelnen Erkrankungen zu ziehen.

Zunächst machen wir hier sowie auch bei anderen Gruppen die Wahrnehmung, dass nicht alle Tiere in gleicher Weise auf das eingeführte Gift reagieren; von dem Typus, den die grosse Mehrzahl der Versuchstiere zeigt, gibt es Ausnahmen. Eine solche bildet das Tier 25, dessen Protokoll ich gerade dieser Abweichung wegen genau verzeichnet habe. Das Tier wurde am 4. Krankheitstage, da es sehr schlaff war, getötet. Es war bereits zu einem mässigen Erguss in die Bauchhöhle gekommen (10 ccm Aszites), da aber die Sekretionsfähigkeit der Niere noch in geringem Grade erhalten war — es fanden sich noch etwa 45 ccm stark eiweisshaltiger Urin in der Harnblase — so war weder in Muskel noch in der Leber eine Wasserretention vorhanden, die Werte bewegten sich mit 77,3 pCt. resp. 73,4 pCt. Wassergehalt innerhalb normaler Grenzen. Auch die Gesamtasche des Muskels erfuhr mit 5,31 pCt. Asche bei diesem Tiere keine Veränderung gegen die Norm, für die Leber möchte es zweifelhaft erscheinen, ob der Wert 5,75 pCt. nicht eine Erhöhung zu bedeuten hat. Nichtsdestoweniger könnte diese Norm nur eine scheinbare sein. Gerade dieses Tier könnte ja vor der Injektion ein aussergewöhnlich niedrigen Wasser- resp. Salzgehalt der Organe besessen haben, sodass für diesen Organismus obige Werte schon eine Retention der betreffenden Bestandteile bedeuten. Diese Möglichkeit gewinnt an Wahrscheinlichkeit, wenn ich einen Fall von Georgopulos (l. c. S. 440, Tier 26) zum Vergleich heranziehe. Hier zeigt der Versuch fast die gleichen Resultate wie die meinigen. Das Uranwassertier (0,005 Uran + 100 Wasser), das sogar Anurie hatte, hatte 8 ccm Aszites, der Wassergehalt des Muskels betrug nach dem Tode 78 pCt. In diesem Falle war aber der Muskel auch vor der Injektion analysiert worden und es betrug der Wassergehalt 73,4 pCt. Es war also der Wert von 78 pCt. Wasser in diesem Falle als eine deutliche Erhöhung anzusehen. Obwohl die Werte im Wassergehalt des Muskels bei den meisten anderen nach dem Tode untersuchten Tieren



über 80 pCt. hinausgingen, so schien es, da einmal solche Differenzen, wie im ersterwähnten Falle, vorkommen, wünschenswert, die Analysen an ein und demselben Tier vor und nach der Zuführung des Toxins anzustellen. Inbezug auf den Muskel war diese Möglichkeit ohne weiteres gegeben. Zu diesem Zwecke wurde dem Versuchstier das eine Hinterbein in der Mitte des Oberschenkels amputiert und auf diese Weise 8—15 g frische Muskelsubstanz gewonnen. Ich erachtete diese Vornahme der Amputation in Erweiterung der Untersuchungen von Georgopulos, der nur ein Stückchen Muskel aus der Aussenfläche des Oberschenkels exzidierte, für notwendig, da ich auf das Gewinnen einer möglichst grossen Menge von Trockensubstanz für die Bestimmung der Gesamtasche und der Phosphorsäure angewiesen war. Zugleich ging ich von der Erwägung aus, dass mit der grösseren Menge des Versuchsmaterials die grössere Genauigkeit der Resultate erzielt würde. Bei drei in dieser Weise untersuchten Tieren (34, 39, 42) zeigte sich denn auch eine Erhöhung von 3—5 pCt. im Wassergehalt des Muskels nach der Erzeugung der Nephritis im Vergleich zu denen am normalen Muskel vor Injektion des Urans gewonnenen Werten. Da so der oedemverursachende Einfluss des Urannitrats auch in den Organen in unzweideutiger Weise dargetan war, so konnten die bei anderen Tieren nur nach dem Tode erhobenen Befunde in demselben Sinne gedeutet und verwertet werden. Auch bei letzteren Tieren (28, 53, 55, 18, 22) ergab der Wassergehalt des Muskels Werte, die sich zwischen 81,2 pCt. und 84,3 pCt. bewegen.

Die Werte der Leber zeigen bei den Uranwassertieren ebenfalls eine Erhöhung im Wassergehalt. Sie schwanken — wenn wir von Tier 25 absehen — zwischen 75,2 pCt. und 81,9 pCt.

Es ist bisher nicht die Grösse dieser Schwankungen bei ein und demselben Tier festgestellt worden, doch sind in dieser Richtung weitere Versuche eingeleitet worden, über die ich später berichten zu können hoffe.

Der Trockenrückstand der Organe ist naturgemäss von den Veränderungen im Wassergehalt abhängig.

Was den Gesamtaschengehalt des Muskels und der Leber bei diesen Uranwasser-Tieren betrifft, so waren auch hier bemerkenswerte Verschiebungen gegen die Norm festzustellen. Am deutlichsten trat dieser Unterschied wieder bei den Doppelanalysen hervor (Tier 34, 39, 42); aber auch bei den Tieren, die nur nach dem Tode untersucht wurden, zeigt die Gesamtasche mit Erhöhungen von fast 1 pCt. (d. h. von etwa 16 pCt. der Gesamtasche) unzweideutige Steigerungen gegen den Normalwert. Die höchsten Werte betrugen 6,7 pCt. Gesamtglührückstand (auf Trockensubstanz) für den Muskel; 6,47 pCt. für die Leber. Bevor ich auf meine Befunde in dem Phosphorsäuregehalt der Organe bei Nephritis eingehe, möchte ich einen kurzen Ueberblick über unsere bisherigen

Kenntnisse von dem Phosphorsäure-Stoffwechsel bei den verschiedenen Arten der Nierenentzündung vorausschicken. Auch hier gilt die schon mit Bezug auf den Kochsalzstoffwechsel gemachte Bemerkung, dass fast alle diesbezüglichen Untersuchungen an den Exkreten, besonders dem Harn, seltener dem Kote, vorgenommen sind, sodass wir kein Bild der tatsächlichen Retentionen im Organismus erhalten. Denn gerade bei der Nephritis wäre zunächst eine weitere Abfuhr durch den Schweiss nicht abzulehnen. Hiermit haben wir vielleicht die grossen Differenzen in den Resultaten zu erklären. So findet Fleischer[1]) bei interstitieller Nephritis die P_2O_5-Ausscheidung im Harn, ohne dass durch den Darm mehr ausgeschieden wird, sehr vermindert, bei akuter Nephritis hat er eine enorme Abnahme des P_2O_5 im Harn wahrgenommen. Auf Zufuhr von Natriumphosphat mit der Nahrung wurde bei Nierenkranken nicht mehr oder wenig mehr P_2O_5 ausgeschieden, während bei Gesunden eine deutliche Erhöhung eintrat. Zu gerade entgegengesetzten Schlüssen kommt Mohr[2]). Bei zwei Fällen von akuter und einem Falle von chronisch-parenchymatöser Nephritis zeigt sich auf Zulage von Natriumphosphat in der Nahrung im Harn prompt eine Mehrausscheidung von Phosphorsäure, bei einem Falle von interstitieller Nephritis kommt das Plus in der Nahrung im Urin nicht zum Ausdruck. Soetbeer[3]) findet bei akuter Nephritis eine Unregelmässigkeit in der Ausscheidung aller Mineralbestandteile, auch die drei Fälle von Nephritis bei v. Noorden und Ritter[4]) geben keinen eindeutigen Einblick in die Verhältnisse der P_2O_5-Ausscheidung. — v. Koziczkowski[5]) glaubt zwischen Kochsalz- und Phosphorausscheidung bei Nephritis einen gewissen Antagonismus feststellen zu können. Einen Fortschritt in der einschlägigen Frage des Phosphorstoffwechsels bei Nephritis bedeutet die schon erwähnte Organanalyse von Dennstedt und Rumpf (l. c.). Die grosse Mühe, die diese Autoren auf ihre Arbeit verwendet haben, gibt ihnen das Recht, ein näheres Eingehen auf ihre Resultate zu fordern, und möchte ich an dieser Stelle einige Bemerkungen zu ihren Ergebnissen machen, da sich gerade hier Berührungs- und Vergleichspunkte mit meinen Resultaten finden. Ich hatte eingangs gesagt, dass sich mangels normaler Vergleichszahlen schlecht Schlüsse aus den erhaltenen Werten pathologischer Organe bei Dennstedt und Rumpf ziehen liessen. Die gefundenen Durchschnittszahlen können, wie schon Georgopulos für den Chlorgehalt des Blutes hervorhebt, auch nach meinen Erfahrungen mit den normalen Werten nicht identifiziert werden. Während ich z. B. für den Wassergehalt der normalen menschlichen Leber 74,6 pCt. fand, gaben

1) Arch. f. klin. Med. Bd. 29. 1881.
2) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 51.
3) Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. 35.
4) Zeitschr. f. klin. Med. Suppl. Bd. 19. 1891.
5) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 51. 1904.



genannte Autoren als Durchschnittswert 79,78 pCt. an. Diese Zahl selbst ist als Mittelwert aus Zahlen gewonnen, die zwischen 66,4 pCt. und 94,1 pCt. schwanken und kann daher nicht als Vergleichswert dienen. Deshalb möchte ich es als einen Zufall betrachten, wenn der Durchschnitt für den P-Gehalt der menschlichen Leber, der das Mittel von Werten zwischen 6,8 pM. und 1,01 pM. darstellt, mit 0,25 pCt. einen Wert ergibt, der mit meinen tatsächlichen, normalen, menschlichen Werten in Beziehung zu bringen ist. Ich fand für die normale menschliche Leber den Phosphorsäuregehalt auf Trockensubstanz berechnet a) 2,35 pCt., b) 2,49 pCt. bei einem Wassergehalt des Organs von 74,8 resp. 74,4 pCt. Rechnen wir diese Werte auf 100 Teile frische Substanz um, so ergibt sich 0,59 pCt. resp. 0,63 pCt. P_2O_5 oder 0,25 resp. 0,27 pCt. P.

Wenn nun auch die Durchschnittswerte bei Dennstedt und Rumpf mit den wirklichen Normalwerten nicht identifiziert werden können und somit für etwaige Schlüsse aus dem Vergleich mit den Werten pathologischer Organe nicht verwertbar sind, so geben doch gerade die Befunde bei mehreren Fällen von Nephritis, die ich herausgegriffen habe, recht bemerkenswerte Einzelheiten. Ich habe für den Vergleich mit meinen verschiedenen Werten mangels anderer Möglichkeiten den Wasser- und Phosphorgehalt der Leber bei vier Nephritisfällen von Dennstedt und Rumpf (l. c.) ausgewählt. Drei dieser Fälle — interstitielle Nephritis — sind mit Arteriosklerose verbunden, sodass die Resultate nicht rein nephrogener Natur sind, ein Fall stellt eine parenchymatöse Nephritis dar.

Fall I (Dobbertin) mit Schrumpfniere und Arteriosklerose zeigt für die Leber einen Wassergehalt von 82,0 pCt. bei einem P-Gehalt von 0,25 pCt.

Fall II (Jensen) mit Schrumpfniere und allgemeiner Arteriosklerose zeigt für die Leber einen Wassergehalt von 77,89 pCt. bei einem P-Gehalt von 0,29 pCt.

Fall III (Kramp) mit Schrumpfniere, Verkalkung der Aorta, starken Oedemen und Hydrothorax, zeigt für die Leber einen Wassergehalt von 76,6 pCt. bei einem P-Gehalt von 0,23 pCt.

Fall IV (Jungclaus) mit parenchymatöser Nephritis und allgemeinem Anasarka zeigt einen Wassergehalt der Leber von 79,2 pCt. bei einem P-Gehalt von 0,25 pCt.

Es hat also nach diesen Autoren — selbst in den Fällen mit Aszites resp. Anasarka — der P-Gehalt der Leber keine nennenswerte Verschiebung gegen die Norm erfahren, es scheint also kein Phosphor in der Leber zurückgehalten worden zu sein. Trotzdem glaubt Rumpf, wie er an anderer Stelle (Verhdl. des Kongr. für innere Medizin 1905, S. 254) angibt, bei mehreren Fällen von Schrumpfniere gegen Ende des Lebens eine Retention der P_2O_5 beobachtet zu haben.

Was nun die Ergebnisse des Phosphorsäurestoffwechsels bei meinen experimentellen Untersuchungen anlangt, so liessen sich zunächst für die Gruppe der Uranwassertiere folgende Befunde erheben. Es fanden sich



für den P_2O_5-Gehalt des Muskels beim Kaninchen Werte von 2,58 bis 2,96 pCt., die also kaum von der Norm abweichen, insbesondere ergab Tier (39), bei dem vor und nach der Uraninjektion untersucht wurde, keine Verschiedenheiten in der Höhe des Phosphorsäure-Gehaltes des Muskels. Anders verhält sich die Phosphorsäure in der Leber. Hier erreicht der Phosphorsäuregehalt Werte, die in der grossen Mehrzahl der Fälle die normalen weit überschreiten. Während letztere im Durchschnitt 2,6 pCt. betragen, erreicht bei der Urannephritis mit Wassersucht der Phosphorsäuregehalt der Leber einen Höchstwert von 3,3 pCt., aber auch der Durchschnittswert steht, wenn auch einmal ein niedrigerer Gehalt an Phosphaten vorkommt, mit über 3 pCt. P_2O_5 über den Normalwerten. Wenn wir somit eine Steigerung der Phosphate in der Leber als zweifellos ansehen können, so wird andererseits an eine Erklärung dieser Tatsache erst nach Untersuchung der anderen für die Nephritis bedeutungsvollen Faktoren, besonders der des Blutes und der Transsudate, geschritten werden können.

Nachdem wir in den Uran-Wasser-Tieren den Typus der Tiere mit Nephritis und Wassersucht betrachtet haben, Tiere, bei denen sowohl hochgradige Oedeme (Anasarka) und Transsudation in die Körperhöhlen bestand, gehen wir nunmehr zu den Tieren über, bei denen zwar das Urannitrat dieselbe Störung gesetzt, die aber wegen des Mangels an Wasserzufuhr gleichsam noch im Vorstadium der Hydrops-Entwicklung stehen. Wir bezeichnen diese Gruppe als Urantiere. Dieselben erhielten neben ihrer üblichen Nahrung täglich 0,005 Urannitrat subkutan einverleibt. Was zunächst die Urinsekretion betrifft, so finden wir in der Regel am 1. und 2. Tage nach der Injektion eine geringe Herabsetzung der Harnmenge, am 3. oder 4. Tage sank dieselbe stark (in allen Fällen bis ca. 30 ccm), am 4. oder 5. Tage starben die Tiere mit Versiegen der Harnsekretion. Der Eiweissgehalt entsprach dem Fortschreiten der Nephritis, gemessen an der Sekretionsfähigkeit der Niere für das Harnwasser. An den ersten 2 Tagen war das Albumen in Spuren bis etwa $^1/_2$ pM. vorhanden, am 3. Tage war stets eine sehr erhebliche Albuminurie nachweisbar. Nach dem Tode wurde bei allen Tieren die Diagnose einer hämorrhagischen Nephritis makroskopisch — in einzelnen Fällen auch miskroskopisch — erhärtet. Was die Menge an Transsudat in die freien Körperhöhlen (Bauch- und Brusthöhle) anlangt, so war sie in den meisten Fällen äusserst gering, nur in einem Falle (35) betrug der Aszites ca. 25 ccm.

Unser Hauptaugenmerk richtete sich auf die Veränderungen in den Organen. Zunächst zeigte der Wassergehalt des Muskels und der Leber eine Erhöhung gegen die Norm. Wenn wir von einem Tier (24) absehen — aber auch diese Abweichung ist lehrreich, insofern als sie zeigt, dass auch beim Tierorganismus das vielgestaltige Bild der Nephritis besteht — so finden wir für den Muskel im Wassergehalt



einen Wert, der selbst die höchsten Werte für den Normalwassergehalt überschreitet. Er betrug 81,2 pCt. bis 82,7 pCt. Besonders überzeugend trat diese Steigerung wieder bei der zweifachen Untersuchung an demselben Tier hervor. Bei zwei derartigen Fällen (35, 37) zeigte sich eine Erhöhung im Wassergehalt des Muskels von 3 pCt. resp. 2,6 pCt. Zwar blieb bei Tier 35 der Wert unter 80 pCt. Wasser, er betrug 79,7 pCt., doch zeigte sich, dass in diesem Falle selbst jene Zahl schon eine beträchtliche Erhöhung gegen die Norm bedeutete, die hier 76,7 pCt. Wasser für den normalen Muskel ergeben hatte.

In gleicher Weise steigt bei diesen Urantieren der Wassergehalt der Leber, der auch gegen die Norm erhöhte Werte von 77,0 pCt. bis 82,0 pCt. aufweist.

Der Trockenrückstand ändert sich in den nämlichen Grenzen wie der Wassergehalt beider Organe.

Was nun den Gesamtglührückstand der Uran-Organe im Vergleich mit den normalen anlangt, so sehen wir, dass auch hier eine Steigerung der Asche statthat. Wenn wir von Tier 24 absehen, so schwanken die Zahlen für die Gesamtasche des Muskels zwischen 6,2 pCt. und 6,5 pCt. Wir ziehen wieder die Doppelanalysen als Paradigma heran und finden hier bei Tier 35 den Aschengehalt des Muskels mit 5,87 pCt. vor und mit 6,3 pCt. nach Zuführung des Urans; noch grösser ist die Differenz bei Tier 37. Hier betragen die entsprechenden Werte 5,58 pCt. und 6,2 pCt. Asche.

Bei der Leber haben wir Aschenwerte von 5,7—5,95 pCt., die sicherlich auch als eine Erhöhung gegen die normalen Werte anzusprechen sind.

Was den Phosphorsäure-Stoffwechsel bei den Urantieren (Urannephritis) betrifft, so tritt hier der bei den Uran-Wasser-Tieren erhobene Befund einer P_2O_5-Retention in der Leber mit noch grösserer Deutlichkeit vor Augen. Während hier wieder die Phosphorsäure im Muskel eine Veränderung nicht erleidet, finden wir in der Leber dieser Urantiere mit 3,38 pCt. und 3,5 pCt. P_2O_5 Werte, die die der Uranwassertiere sogar noch überschreiten und somit überhaupt die höchsten Phosphorsäurewerte aller Untersuchungen darstellen.

Bevor wir diese Gruppe der Tiere mit Aszites verlassen, die in den Uranwassertieren ihren Repräsentanten hat, möchte ich noch mit einigen Worten auf diese Gruppe von Tieren und die Gruppe der Urantiere eingehen, welch letztere zwar auch mit einer Wasserretention in den Organen einhergehen, die aber erst die Vorstufe zu dem typischen Bilde des nephritischen Hydrops bei den Uranwassertieren darzustellen scheint. Wir haben gesehen, dass wenn einmal durch das Urannitrat die Vorbedingung für die Entwicklung eines Hydrops gegeben ist, die Grösse desselben — ob es nur zu Oedemen, ob zu Oedembildung und



Höhlenergüssen kommt — lediglich von der Vermehrung der Wasserzufuhr abhängig erscheint. Es findet in der Entwicklung des Aszites zunächst eine Imbibition der Organe — die Hydratation der Franzosen (Widal, Javal, Achard) statt, erst wenn diese ihren Höhepunkt erreicht hat, kommt es zu geringen Höhlenergüssen wie bei einigen Urantieren oder zu stärkeren Transsudationen wie im Typus der Uranwassertiere. Diese Auffassung von dem Entwicklungsgang der Wassersucht gewinnt noch an Wahrscheinlichkeit, wenn wir den Wassergehalt der Organe betrachten bei Tieren, die zwar auch Urannitrat erhalten hatten, die aber schon nach kürzerer Zeit als das Gros der Tiere verendet waren. Als derartige Beispiele sind die Tiere 11 und 15 anzusehen. Hier zeigte sich, dass nach Uraninjektion schon am 3. Tage eine ausgesprochene Wassererhöhung in den Organen statthatte, während klinisch und bei der Sektion bei beiden Tieren keinerlei Anhaltspunkte für eine Wassersuchtsentwicklung vorhanden waren, in beiden Fällen zeigte sich keine Spur von Aszites oder anderweitiger Ergüsse.

Wir kommen jetzt in unserer Betrachtung zu der zweiten grossen Gruppe von Tieren mit Nephritis ohne Wassersucht. Hier wurde die akute Nephritis durch andere Gifte erzeugt. Wir nehmen als Typus derselben die Kantharidin-Nephritis.

Die Gruppe weicht nun in jeder Hinsicht von den vorher erörterten Gruppen ab. Zunächst sind bei einigen Tieren die Urinmengen in den ersten Tagen sehr gering, erreichen aber auf ihrem Höhepunkt auch nur mittlere Werte und schliesslich tritt Anurie am 4. oder 5. Tage ein. Ein Tier (44) entleerte von Anfang an grössere Mengen Urin, die auch in der Folge bis zur plötzlichen, nach erst 14 tägiger Krankheitsdauer einsetzenden Anurie beibehalten wurden. Wir sehen auch hierbei, wie verschieden sich die Dauer der Nephritis bei den Kantharidintieren gestaltet, der Tod scheint gewöhnlich nach 4—5 Tagen einzutreten, ein Tier lebte 14 Tage, bei anderen Tieren — etwa 3 an der Zahl — musste ich den Versuch abbrechen, weil die Tiere zwar ihre Nephritis bekamen, ohne jedoch eine Veränderung in der Harnmenge zu zeigen und nach 2—3 Wochen das beste subjektive Befinden zur Schau trugen. Was nun den wichtigsten Unterschied zwischen dieser und den vorher beschriebenen Formen der Nephritis anlangt, so finden wir bei der Kantharidinnephritis keine Spur von Transsudation. Weiterhin zeigten die Organe (Muskel und Leber) hinsichtlich ihres Wassergehalts Werte, die mittleren oder sogar unteren Normalwerten entsprachen. Besonders scharf trat diese Konstanz der Wassergehaltwerte bei einem Tier (44) hervor, dessen Muskulatur nach Injektion des Kantharidin beim mit Anurie erfolgten Tode nicht die geringste Erhöhung im Wassergehalt gegen den des vor der Einspritzung untersuchten Muskels zeigte. Hier betrug der Wassergehalt 77,5 pCt. des Gesamtmuskels, dort 77,8 pCt. Auch die Leber zeigt durchaus normale Werte nach Einverleibung des Giftes,



ja der Wassergehalt erreicht hier in einigen Fällen die niedrigsten überhaupt verzeichneten Werte.

Inbezug auf den Salzstoffwechsel haben wir bei den Kantharidintieren bei der Analyse der Organe folgende Befunde erheben können. Nicht nur, dass der Gesamtglührückstand normale Werte (5,3—5,8 pCt. für den Muskel, 5,07—5,5 pCt. Asche für die Leber) aufweist, scheint in einem Falle (Tier 44) eine geringe Erniedrigung des Gesamtglührückstandes sowohl des Muskels als der Leber stattgehabt zu haben. Bei dem erwähnten Tier 44 betrug die Asche des Muskels vor der Injektion des Kantharidin 5,4 pCt. (auf Trockensubstanz), nach der Injektion 5,1 pCt., der Wert der Leber war auch ein ungewöhlich tiefer, er betrug nach dem Tode 4,9 pCt. Asche. Diese meine Beobachtung hinsichtlich des Verhaltens der Gesamtasche in diesem letzten Falle scheint keine konstante zu sein, immerhin stimmt sie mit derjenigen von Georgopulos (l. c.) überein, die bei Kantharidintieren eine Herabsetzung des Chlorgehalts der in Frage stehenden Organe gegen die Norm ergab.

Um nun noch eine Parallele zwischen Uran- resp. Uranwassertieren einerseits und Kantharidintieren andererseits herzustellen, habe ich zwei Tieren die gewöhnliche Dosis Kantharidin (0,0025) und ausserdem 50 ccm Wasser beigebracht. Das eine Tier (50) dieser Art zeigte folgendes Verhalten: Die Urinmengen sind durchweg höher als bei Kantharidintieren ohne Wasserzufuhr, von der Höhe der Urinsekretion fielen die Mengen rasch ab, das Tier starb vor Eintritt von Anurie. Im Gegensatz zu allen anderen Kantharidin-Nephritiden zeigte sich bei diesem Tier ein starkes Oedem, Aszites war nur in Spuren vorhanden. Dementsprechend war der Wassergehalt der Organe höher als bei anderen Kantharidintieren, er betrug für den Muskel 81,1 pCt., für die Leber 78,2 pCt. Besonders interessant war hier das Verhalten der Gesamtasche. Während sonst bei allen Nephritisarten gerade der Muskel die Unterschiede im Wasser- und Aschengehalte so recht vor Augen führt und ich denselben daher als feinen Indikator für diese Veränderungen im Organismus betrachte, zeigt die Gesamtasche des Muskels mit 5,4 pCt. trotz der Erhöhung des Wassergehaltes keine Veränderung gegen die Norm, auch der P_2O_5-Gehalt des Muskels bleibt mit 2,67 pCt. innerhalb der üblichen Werte. Die Leber ergibt allerdings mit 5,9 pCt. Gesamtasche und 3,37 pCt. P_2O_5 Werte, wie sie bei der Urannephritis vorkommen.

Das zweite Tier (56) bot in seinem Verhalten wesentliche Abweichungen von ersterem dar. Der Versuch versagte in der ersten Zeit (5 Tage) der Wasserdarreichung insofern, als nur eine ganz geringe Albuminurie eintrat bei völligem Wohlbefinden des Tieres. Jetzt erhielt dasselbe jeden 2. Tag eine Dosis Kantharidin ohne Wasserzufuhr und es gelang, das Tier über 2 Monate am Leben zu erhalten. Das Allgemeinbefinden war dauernd gut, die Harnmengen hoch (180—220 ccm pro



die), die Eiweissmenge gering. Anurie trat ganz plötzlich einen Tag vor dem Tode auf. Die Niere zeigte die Veränderungen einer diffusen Nephritis, die Aszitesmenge betrug etwa 20 ccm und war blutig gefärbt. Wir haben hier zum erstenmal das Bild einer chronischen Nephritis beim Tier vor uns, deren Befunde von besonderer Bedeutung scheinen. Analysiert wurde in diesem Falle der Muskel, der im Gegensatz zum sonstigen Kantharidin-Muskel einen Wassergehalt von 83,6 pCt. mit einem Gesamtaschengehalt von 6,19 pCt. hatte. Diese beiden vorerwähnten zufälligen Befunde — und namentlich der letzte — sind insofern von Interesse, als wir sehen, wie bei sehr langer Kantharidinwirkung Verhältnisse eintreten können, welche denen bei Urantieren ähnlich sind. Freilich wird es einer längeren, allerdings schwer erhältlichen, Versuchsreihe bedürfen, um zu entscheiden, ob es sich in solchen Fällen nur um einen graduellen und nicht um einen prinzipiellen Unterschied gegen die Uranwirkung handelt. Zum Schluss habe ich noch über zwei Tiere zu berichten (vgl. Tabelle 1, Anhang B.), denen ich eine vermehrte Wassermenge zuführte, um festzustellen, ob diese ungewohnte Wasserzufuhr vielleicht an sich schon irgendwelche Veränderungen zeitigt. Das Ergebnis dieses Versuches war folgendes: Der Wassergehalt in Muskel und Leber war bei beiden Tieren (47, 48) gegen die Norm nicht verändert, er betrug für die Muskulatur 77,3 resp. 77,6 pCt., für die Leber 74,9 resp. 74 pCt. Bei Tier 47 zeigte der Glührückstand auch normale Werte mit 5,7 pCt. für den Muskel und 5,6 pCt. für die Leber. Etwas abweichend verhielt sich hier das Tier 48 insofern, als die Werte für den Glührückstand — besonders bei der Leber — unter der Norm liegen. Es ergab sich 5,25 pCt. Asche für den Muskel und 4,5 pCt. Asche für die Leber. Dasselbe gilt für die Phosphorsäurewerte bei diesem letzteren Tier 48, sie liegen mit 2,25 pCt. für den Muskel und 2,2 pCt. für die Leber ebenfalls unter der Norm. Nicht so ausgesprochen ist diese Herabsetzung bei Tier 47, der Muskel ergibt hier zwar auch einen etwas niedrigeren P_2O_5-Wert mit 2,4 pCt., doch gehört der Gehalt an Phosphorsäure mit 3 pCt. bei der Leber zu den höchsten Normalwerten. Durch diese letzten Versuche ist also gleichfalls dargetan, dass durch blosse Wasserzufuhr die Wassermenge in den Organen nicht erhöht wird und dass der Salzstoffwechsel im Organismus keine nennenswerten — in keinem Falle hinsichtlich einer Retention — Verschiebungen erleidet.

Die mitgeteilten Ergebnisse meiner Untersuchungen lassen sich somit in folgenden Schlusssätzen zusammenfassen.

Bei der durch Urannitrat erzeugten Nephritis tritt beim Kaninchen eine Erhöhung des Wassergehaltes der Organe, im besonderen des Muskels und der Leber gegen die Norm ein (latentes Oedem oder Praeödem Widals). Durch gleichzeitige Wasserzufuhr erreicht der Wassergehalt dieser Organe die höchsten Werte.



Bei der durch Kantharidin erzeugten Nierenentzündung bleibt dagegen der Wassergehalt der genannten Organe (Muskel und Leber) gegen die Norm vollkommen unverändert.

Für den Salzstoffwechsel gestalten sich die Verhältnisse in den Organen folgendermassen.

Bei der akuten Kantharidin-Nephritis ändert sich der Salzgehalt der Organe — und zwar weder die Gesamtasche noch die phosphorsauren Salze — in keiner Richtung. Anders verhält sich die akute Uran-Nephritis mit Wassersucht. Hier erfährt die Gesamtasche sowohl im Muskel als auch in der Leber eine beträchtliche Erhöhung gegen die Norm.

Nicht so einheitlich ist die Rolle der phosphorsauren Salze bei der Urannephritis. Hier kann eine Erhöhung bezw. Retention in der Leber eintreten, während der Phosphorsäuregehalt im Muskel gewöhnlich keine Veränderung erleidet. Allerdings kommen auch Versuche vor, wo Phosphate in der Leber nicht zurückgehalten werden. In die Gründe dieser Differenz fehlt uns vorläufig noch ein Einblick.

Das Gesamtergebnis unserer und früherer Untersuchungen über den Salzstoffwechsel in den Organen bei Nephritis mit Wassersucht ist somit 1) eine Erhöhung der Chloride, 2) eine Erhöhung der Gesamtasche und 3) mitunter eine Erhöhung der Phosphate, die allerdings nur in der Leber ausgesprochen ist.

Ob sich ausser den Chloriden und Phosphaten noch andere Salze an der Retention in den Organen bei Nephritis mit Wassersucht beteiligen und wie sich ihr quantitatives Verhältnis gestaltet, das soll demnächst in einer weiteren Arbeit zusammen mit den Ergebnissen der Blut- und Transsudat-Untersuchung erörtert werden. Erst dann wird eine ausführliche Diskussion unserer Resultate möglich sein.



XXIV.

Aus der medizinischen Universitätsklinik zu Greifswald.
(Direktor: Prof. Dr. O. Minkowski.)

Untersuchungen über Alkaptonurie.

Von

Dr. **Oskar Gross**, und Dr. **Eduard Allard**,
Assistenzarzt. Oberarzt und Privatdozent.

(Mit 4 Kurven im Text.)

Nachstehende Untersuchungen wurden an einem Alkaptonuriker vorgenommen, über dessen klinisches Verhalten bereits an anderer Stelle (1) eingehend berichtet ist. Seit der damaligen Veröffentlichung sind noch einige klinische Beobachtungen an dem Patienten gemacht worden, die uns bemerkenswert scheinen.

Sie betreffen zunächst den fraglichen Zusammenhang der Alkaptonurie mit der als Ochronosis bezeichneten Knorpelerkrankung, die zuerst von Albrecht und Zdarek (2), dann von Langstein (3) diskutiert wurde.

Die erstgenannten Autoren konnten den von ihnen vermuteten Zusammenhang nicht wahrscheinlich machen, der auch nach den Befunden Langsteins fraglich erschien. Erst in jüngster Zeit ist von Clemens (4) ein sicherer Fall von Ochronosis kurz vor dem Tode beobachtet worden, in dessen Harn Homogentisinsäure nachgewiesen und chemisch charakterisiert wurde.

Wir haben Grund zur Annahme, dass unser Patient an der gleichen Knorpelveränderung erkrankt ist. Er leidet nämlich schon seit Jahren an den Erscheinungen von chronischem Gelenkrheumatismus, der schon zur Ankylosierung mehrerer Gelenke der unteren und oberen Extremität geführt hat, sodass der Mann fast vollkommen hilflos geworden ist. Besonders ist uns aufgefallen, dass diese Gelenkerkrankung progredient ist und sich im Gegensatz zu den Besserungen, wie wir sie bei den hierzulande so sehr häufigen chronischen Gelenkaffektionen zu sehen gewohnt sind, jeder Therapie gegenüber unzugänglich erwiesen hat. Was aber das Bestehen einer Ochronose noch wahrscheinlicher macht, ist das Verhalten der Finger- und Fussnägel, die in letzter Zeit unter unserer Beobachtung eine leicht bräunliche Verfärbung angenommen haben.

Neben der Gelenkaffektion leidet der Patient an nicht unerheblichen Urinbeschwerden, die sich in Brennen beim Wasserlassen, Tenesmus, sowie Drücken und Schmerzgefühl in der Blasengegend äussern. Derartige Beschwerden wurden bisher nur in einem von Stange (5) be-



schriebenen Falle beobachtet, und von Emden (6) durch Einnahme grösserer Mengen von Homogentisinsäure (ca. 8 Gramm) bei sich selbst experimentell hervorgerufen.

Hervorzuheben ist, dass bei unserem Patienten, bei dem die Alkaptonurie, wie in allen bisher beobachteten Fällen als zufälliger Nebenbefund festgestellt wurde, diese Urinbeschwerden erst in letzter Zeit während des Aufenthaltes in der Klinik aufgetreten sind. Es hängt dies offenbar mit der veränderten Ernährung zusammen. Patient, der ein einfacher Feldarbeiter ist, bekam in der Klinik eine gegenüber der früher gewohnten Lebensweise eiweissreichere Kost, bei der die Menge der während 24 Stunden ausgeschiedenen Homogentisinsaure 12—14 g manchmal sogar 16—18 g betrug. Es sind dies absolute Mengen, wie sie nur in dem von Zimper (7) beschriebenen Falle beobachtet werden konnten. Aus der anfangs geringen Wasseraufnahme des Patienten resultierte dabei eine hohe Konzentration des Harns an Homogentisinsäure, die die Ursachen der Harnbeschwerden wurde. Nach reichliche Wasseraufnahme (tägliche Urinmenge 4—5 Liter) verschwanden die Beschwerden prompt.

Bezüglich der Methodik bemerken wir, dass bei unseren Versuchen die Homogentisinsäure nach dem von Wolkow und Baumann (8) angegebenen Verfahren der Titration mit ammoniakalischer $n/_{10}$-Silbernitrat-Lösung bestimmt wurde. Vergleichsbestimmungen mit der von Garod und Hurtley (9) angegebenen Modifikation ergaben wohl infolge der geringen Harnkonzentration unseres Patienten dieselben Werte.

An einem Tage wurde die Homogentisinsäure aus dem Harne nach der Wolkow-Baumannschen Methode dargestellt, wobei die Ausbeute fast der durch Titration berechneten entsprach. Uroleucinsäure konnte nicht nachgewiesen werden. Der Schmelzpunkt der dargestellten Homogentisinsäure lag bei 146 Grad.

Meyer (10) hat darauf aufmerksam gemacht, dass die Gesamtazidität einen weitgehenden Parallelismus mit der Höhe der Homogentisinsäureausscheidung hat, so dass er in dem vorher titrierten Werte für die Gesamtazidität einen gewissen Anhalt für die zu erwartende Homogentisinsäure-Menge hat und die Menge der zur Titration der Homogentisinsäure notwendigen Silbernitratlösung im Voraus ungefähr abschätzen kann. Wir haben zu Beginn unserer Versuche die gleichen Anhaltspunkte zu gewinnen gesucht, fanden jedoch bald, dass in unserem Falle die Gesamtazidität mit der Homogentisinsäureausscheidung in keinem Zusammenhange steht. Was die Ammoniakausscheidung betrifft, so lässt sich zwar ein absoluter Parallelismus mit der Homogentinsäureausscheidung nicht feststellen, immerhin sind die hohen Ammoniakwerte bei den hohen Homogentinsäurewerten bemerkenswert, ebenso wie wir bei niederen Homogentinsäurewerten auch niedere Ammoniakwerte fanden. In den ungewöhnlich hohen Ammoniakwerten am 7. und 8. Januar z. B.

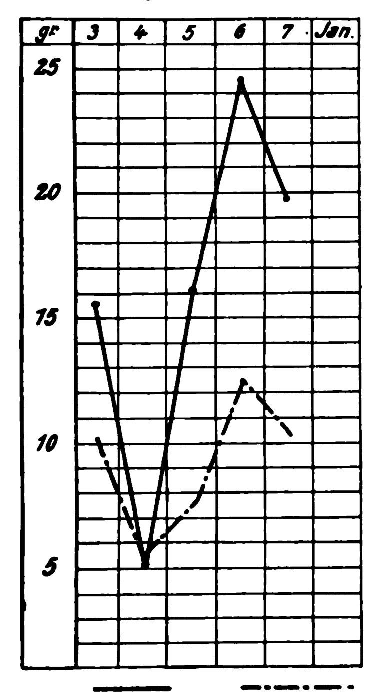


lässt sich wohl eine Azidosewirkung nicht verkennen. Auch an anderen Tagen fanden wir ähnliche Verhältnisse.

Datum	Homogentisinsäure	Ammoniak	Ges.-Azidität in ccm $\frac{n}{10}$ NaOH	
	Gramm pro die			
7. Jan.	10,6	3,2	526	—
8. „	16,3	3,0	650	—
9. „	13,0	1,6	664	—
10. „	9,8	0,85	616	—
11. „	?	?	?	Urin verloren.
12. „	9,24	0,76	478	—

Einfluss der Nahrung auf die Homogentisinsäureausscheidung.

Die absolute Menge der Homogentisinsäure im Harn bei wechselnder Eiweisszufuhr wird durch folgende Tabelle und Kurve illustriert.



Datum	Homogentisinsäure Gramm pro die	Ernährung
3. Jan.	10,1	3 l Milch, 400 g Brot, 100 g Butter, 200 g Kartoffel (15,8 g N)
4. „	5,3	1 l Milch, 125 g Brot, 30 g Butter, $^1/_2$ l Hafersuppe (5,0 g N)
5. „	7,5	2 l Milch, 170 g Brot, 75 gButter, 3 Eier, $^1/_2$ l Suppe, 100 g Fleisch (16,1 g N)
6. „	12,1	$2^1/_2$ l Milch, 230 g Brot, 80 g Butter, 150 g Kartoffel, 5 Eier, 200 g Fleisch (24,8 N)
7. „	10,6	Dasselbe wie am 6. Jan., nur $1^1/_4$ l Milch weniger (19,8 g N)



Wir sehen also, dass sich die Homogentisinsäureausscheidung bei Aenderung der Nahrung in demselben Sinne verändert, wie es andere Versucher auch schon gefunden haben. Nur sind in unserem Falle die absoluten Werte höher, als in den meisten bisher beschriebenen Fällen. Selbst bei sehr eiweissarmer Kost, wie z. B. am 4. Januar, betrug bei unserem Patienten die Menge der ausgeschiedenen Homotogentisinsäure immer noch 5 bis 6 g; sie war also grösser, als sie z. B. Embden (6) bei seiner Patientin als Mittelwert bei gemischter Nahrung (3,2 g) angibt. Baumann und Wolkow (8) fanden im Mittel 4 g, Garrod (11) 5,7 und 3,6 g. Der Patient Stanges (5) schied im Mittel 5,9 g Homogentisinsäure aus. Stange bezeichnet dies schon als eine sehr grosse Menge und nimmt wohl mit Recht an, dass die Beschwerden seines Patienten hierauf zurückzuführen seien. Langstein und Meyer (12) fanden bei gemischter Kost durchschnittlich 6,3 g.

Aber erst die zuletzt genannten Autoren haben auf die Bedeutung des Quotienten: Homogentisinsäure zu Gesamt-Stickstoff hingewiesen, da erst dieses Verhältnis einen brauchbaren Massstab zur Beurteilung der Höhe der Homogentisinsäurebildung abgibt. Wir ersehen aus dem Versuchsprotokoll der Arbeit Langstein und Meyers, dass bei gemischter Kost das Verhältnis der Homogentisinsäure zum Stickstoff im Maximum 54 : 100 betrug, während bei uns der Mittelwert bei ca. 70 : 100 gelegen ist.

Also auch dieses Verhältnis zeigt uns die ausserordentliche Höhe der Homogentisinsäureausscheidung in unserem Falle.

Zunächst erscheint es von Wichtigkeit, die Frage zu prüfen, wie es kommt, dass bei den verschiedenen beobachteten Fällen der Mittelwert dieses Quotienten so grossen Schwankungen unterworfen ist. Es ist ja selbstverständlich, dass die Nahrung hierauf von allergrösstem Einfluss sein muss, denn die Menge der ausgeschiedenen Homogentisinsäure ist natürlich abhängig von der Menge der eingeführten Muttersubstanzen, d. h. der im Nahrungs-Eiweiss enthaltenen Phenylalanin- und Tyrosingruppen. Wie es aber kommt, dass selbst bei eiweissarmer oder -freier Kost bei den verschiedenen beobachteten Fällen die ausgeschiedene Menge von Homogentisinsäure so verschieden hoch liegt, ist zunächst nicht ohne weiteres zu entscheiden.

Man hat ja angenommen, dass bei der Alkaptonurie die Homogentisinsäurebildung immer eine vollkommene ist, d. h., dass eine quantitative Ueberführung der Muttersubstanzen in Homogentisinsäure stattfindet. Ob dies aber in der Tat der Fall ist, ist keineswegs einwandsfrei bewiesen. Zwar geht das Tyrosin und auch das Phenylalanin, wenn es als solches in den Körper des Alkaptonurikers eingeführt wird, unter Umständen fast quantitativ in den Urin über. Aber man bietet dem Körper dann eben die reine Muttersubstanz dar; es dürfte doch immerhin zu erwägen sein, ob sich nicht diese Muttersubstanzen isoliert verabreicht,



quantitativ in ihrem Abbau anders verhalten, als wenn sie im Verbande des Eiweissmoleküls in den Körper gelangen; ganz abgesehen davon, dass wir ja in Wirklichkeit nie wissen, wieviel Tyrosin wir mit einem Eiweisskörper zuführen, da wir über den Gehalt einer Substanz an aromatischen Gruppen genauere Kenntnis nicht besitzen und infolgedessen nur einen Minimalwert annehmen können. Vielleicht sind auch die Resorptionsbedingungen oder die Ausnutzung der Eiweisskörper verschieden, wie ja Mittelbach (13) gezeigt hat, dass die Grösse der durch eine bestimmte Menge von Tyrosin bewirkten Ausscheidung von Homogentisinsäure wesentlich beeinflusst wird durch die Art der Darreichung; er empfiehlt zur Erzielung einer maximalen Ausnutzung, das Tyrosin immer nur in kleinen Einzeldosen zu verabreichen.

Ausserdem liegt aber die Annahme doch wohl nahe, dass die Stoffwechselstörung nicht in allen Fällen eine absolute zu sein braucht, sodass dann also nur ein Teil der betreffenden aromatischen Gruppen dem normalen Abbau entgehen würde. Für diese Auffassung spricht auch das Resultat eines Versuchs Embdens, der bei seiner Patientin von 10 g verfütterter Homogentisinsäure nur 75 pCt. wiederfand und schloss, dass der Rest durch die Oxydationsprozesse in den Geweben zerstört worden sei. Es geht auch hieraus hervor, dass die Alkaptonurie keineswegs, wie behauptet wurde, immer eine vollkommene ist, sondern analog anderen Stoffwechselstörungen (Diabetes z. B.) verschieden hohe Grade zeigen kann.

Besondere Aufmerksamkeit haben frühere Untersucher (Mittelbach, Langstein und Meyer, Falta) dem Ablauf der Homogentisinsäureausscheidung zugewandt und darauf hingewiesen, dass die Ausscheidung der Säure rascher verläuft als die des zugehörigen Eiweissstickstoffes wie z. B. Falta von einem „explosionsartigen“ Ansteigen und Abfallen der Homogentisinsäureausscheidung spricht. Das können wir für unseren Fall nicht in diesem ausgesprochenen Grade bestätigen, wie aus nachstehender Tabelle ersichtlich ist. Der Patient befand sich während der Versuchsperiode bei konstanter Ernährung im Stickstoffgleichgewicht, bekam aber an 2 Tagen (13. und 14. Januar) eine Zulage von je 30 g Plasmon.

Datum	Homogentisinsäure	Stickstoff	Quotient	
	Gramm pro die			
10. Jan.	9,813	14,48	67,8	—
11. „	—	—	—	Urin verloren
12. „	9,249	14,37	64,4	—
13. „	**11,09**	**15,74**	70,4	30 g Plasmon
14. „	**16,01**	**23,54**	68,0	30 g Plasmon
15. „	**11,32**	**16,98**	66,7	—
16. „	9,57	14,95	65,5	—
17. „	9,81	14,6	67,2	—



Wir sehen also, dass, wie ein grosser Teil des Stickstoffs erst im Verlauf der zweiten 24 Stunden nach der Einfuhr ausgeschieden wird, auch noch ein grosser Teil der Homogentisinsäureausscheidung erst in die zweiten 24 Stunden fällt. So bekommen wir das Maximum der Homogentisinsäureausscheidung am zweiten Plasmontage, sowie eine deutliche Nachwirkung am Tage nach dem letzten Plasmonversuche.

Dass in unserem Falle aber keine grosse Differenz in der Schnelligkeit der Ausscheidung der Homogentisinsäure und des Stickstoffs besteht, ergibt sich aber vor allem aus dem Quotienten H:N. Diese Zahl ist während des ganzen Versuchs fast unverändert und wenn sie während der Plasmontage ein wenig zugunsten der Homogentisinsäure verschoben ist, so kommt dies nur daher, dass Plasmon als Kaseinpräparat reich an Tyrosin ist, so dass im Verhältniss zum Stickstoff dem Körper mehr Muttersubstanz der Homogentisinsäure zugeführt wird, als an den anderen Tagen.

Dementsprechende Resultate erhielten wir auch bei Darreichung anderer Eiweissarten, wie z. B. bei Milch- und Fleischzulage.

Einfluss der Verabreichung von Bence-Jonesscher Albumose auf die Homogentisinsäureausscheidung.

Von gewissem Interesse scheint uns ein Versuch über den Einfluss von Bence-Jonesscher Albumose auf die Homogentisinsäureausscheidung zu sein. Wir waren von einem vor einiger Zeit in der Klinik beobachteten Fall von Bence-Jonesscher Albumosurie [cf. Allard u. Weber (14)] noch im Besitz von ca. 10 g dieser Albumose, die durch Alkoholfällung aus dem Harn gewonnen war. Diese Menge wurde unserem Alkaptonuriker an einem Tage bei sonst unveränderter Nahrung verfüttert. Ueber den Ausfall des Fütterungsversuches verweisen wir auf die nachstehende Tabelle:

Datum	Homogentisinsäure	Stickstoff	Quotient	
	Gramm pro die			
24. Jan.	9,372	13,94	67,22	—
25. „	9,75	14,1	69,15	Bence-Jonessche Albumose
26. „	**12,8**	**16,16**	**79,21**	—

Also auch die Bence-Jonessche Albumose hat eine ganz erhebliche Vermehrung der Homogentisinsäureausscheidung zur Folge und zwar fällt sie auch hier zum grossen Teil auf den Tag nach der Verfütterung, ein weiteres Beispiel zu den schon oben erwähnten Verhältnissen (cf. Tabelle Seite 363).

Aber während bei der Verabreichung der anderen Eiweissarten, z. B. des Plasmons, die Vermehrung der Stickstoffausscheidung ungefähr gleichen Schritt hält mit der der Homogentisinsäure, bleibt bei der



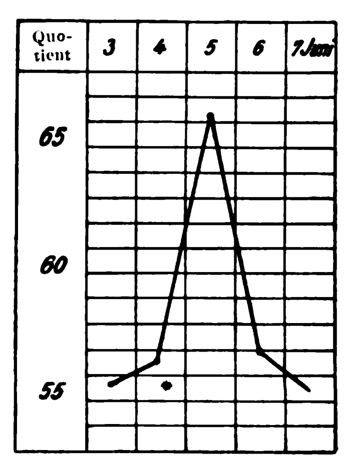
Albumosefütterung die vermehrte Stickstoffausscheidung hinter der der Homogentisinsäure erheblich zurück. Das findet seinen Ausdruck darin, dass bei dem Plasmonversuch das Verhältnis der Homogentisinsäure zum Stickstoff annähernd gleich bleibt, während es bei dem Albumoseversuch erheblich ansteigt (cf. Tabelle).

Es ist daraus der Schluss zu ziehen, dass die Bence-Jonessche Albumose ganz besonders reich an den an der Homogentisinsäurebildung beteiligten aromatischen Gruppen ist, was mit den Befunden von Magnus-Levy in Einklang steht (15), der bei der Spaltung der Bence-Jonesschen Albumose mit Salzsäure und Schwefelsäure „verhältnismässig viel" Tyrosin fand.

Einfluss der Zufuhr von Alkalien auf die Homogentisinsäureausscheidung.

Es ist viel über den Einfluss der Alkalien auf den Eiweissstoffwechsel gestritten worden. Wir wollen hier nicht auf die umfangreiche Literatur eingehen, sondern nur auf die Zusammenstellung O. Loewys in v. Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels (16) hinweisen. Eine Einigung darüber, ob den Alkalien eine eiweisssparende resp. N-sparende Wirkung zukommt, konnte bisher nicht erzielt werden. Vielleicht dürfte aber das Verhalten der Homogentisinsäureausscheidung etwas zur Klärung beitragen.

Datum	Homogentisinsäure	Stickstoff	Quotient	
	Gramm pro die			
3. April	3,5	6,28	55,7	—
4. „	3,44	6,08	56,6	—
5. „	**3,5**	**5,28**	**66,3**	20 g Natrium bicarbonicum
6. „	3,1	5,44	57,0	—
7. „	3,1	5,58	55,5	—



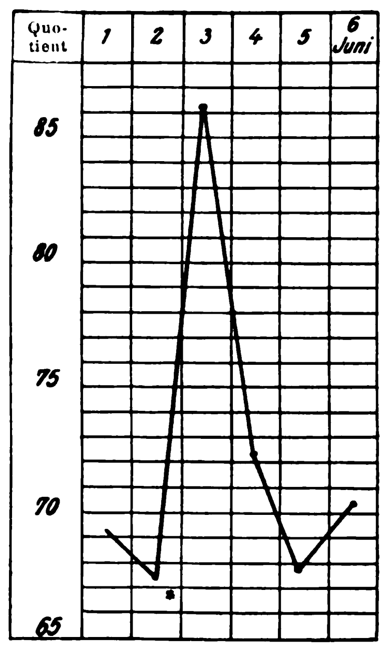
*) Am 5. April 20 g Natr. bicarb.



Wir gingen ursprünglich von der Fragestellung aus, ob vielleicht durch Alkalidarreichung eine Vermehrung der Homogentisinsäureausscheidung zu stande käme, ähnlich wie es für die Beta-Oxy-Buttersäure nachgewiesen ist.

Wir haben dementsprechende Versuche angestellt, indem wir bei sonst gleich bleibender Nahrung an einem Versuchstag 20—30 g Natrium bicarbonicum verfütterten (s. Tabelle und Kurve auf S. 365).

Dieser Versuch wurde bei sehr eiweissarmer Diät angestellt. Ein zweiter bei eiweissreicher Kost angestellter Versuch ergab nachstehendes Resultat:



*) Am 3. Juni 30 g Natr. bicarbon.

Datum	Homogentisinsäure	Stickstoff	Quotient	
	Gramm pro die			
1. Juni	11,3	16,34	69,15	—
2. „	11,2	16,64	67,30	—
3. „	**11,4**	**13,21**	**86,30**	30 g Natrium bicarbonicum
4. „	11,1	15,25	72,14	—
5. „	11,2	16,5	67,86	—
6. „	11,3	16,1	70,20	—

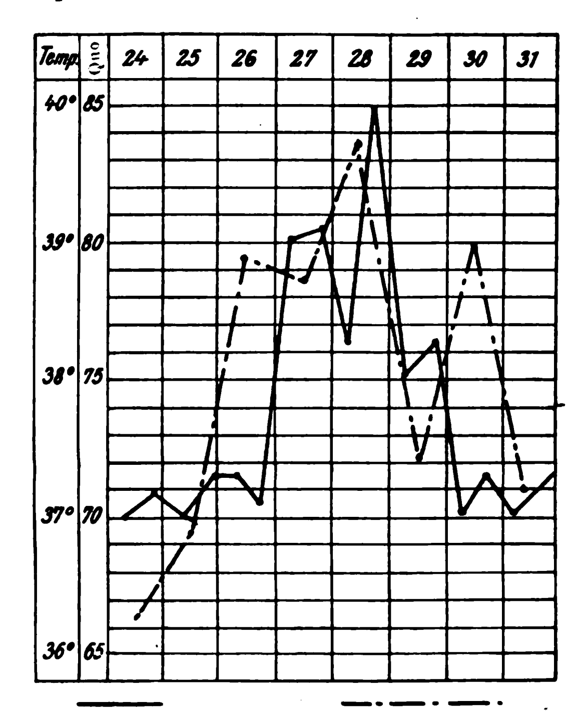
Aus diesen Versuchen geht also zunächst hervor, dass bei Zufuhr von Alkali ein Steigen des Quotienten Homogentisinsäure : Stickstoff eintritt. Es ist dies aber nicht eine Folge vermehrter Homogentisinsäureausscheidung, denn bei der absolut gleichbleibenden Nahrung sind die Homogentisinsäurewerte auch genau dieselben. Dagegen ist an dem Tage der Alkalidarreichung die Stickstoffausscheidung eine geringere, als



an dem vorhergehenden und folgenden Tagen. Es muss also durch die Alkalidarreichung zu einer Abspaltung der Homogentisinsäure-bildenden Gruppe des Eiweissmoleküls gekommen sein, die als Homogentisinsäure ausgeschieden wurde, während der Rest im Körper verblieben ist. Es ist also im gewissen Sinne eine eiweisssparende Wirkung des Alkali vorhanden. Dies erstreckt sich aber nur auf die Atomgruppe, die nicht in Homogentisinsäure übergeht oder nur auf solche Eiweisskörper, die arm an aromatischen Gruppen sind. Einen Einfluss von Säurezufuhr auf die Homogentisinsäureausscheidung konnten wir nicht feststellen.

Das Verhalten der Homogentisinsäureausscheidung im Fieber.

Im Verlauf unserer Untersuchungen hatten wir Gelegenheit, die Homogentisinsäureausscheidung während einer kurzen Fieberperiode zu beobachten, die durch eine Bronchitis hervorgerufen war. Der prägnante Einfluss der Temperatursteigerung geht aus beistehender Kurve hervor.



Körpertemperatur. Homogentisinsäure—Stickstoffquotient.

Datum	Homogentisinsäure	Stickstoff	Quotient
	Gramm pro die		
24. Jan.	9,37	13,94	67,2
25. „	9,75	14,1	69,1
26. „	12,8	16,16	79,2
27. „	11,15	14,19	78,6
28. „	13,55	16,25	83,4
29. „	13,44	18,65	72,0
30. „	12,67	15,88	79,8
31. „	10,05	14,25	70,5



Zum Verständnis der Kurve sei auf die bereits oben erwähnte Verfütterung der Bence-Jonesschen Albumose hingewiesen, deren Wirkung auf den Tag vor dem durch eine Bronchitis verursachten Fieberanstieg fiel. Vor dem Fieber betrug der Quotient Homogentisinsäure zu Stickstoff ca. 68, stieg dann infolge des erwähnten Versuchs auf 79,2, um dann am Fiebertag den Wert von 83,4 zu erreichen, einen der höchsten Werte, die wir überhaupt zu beobachten Gelegenheit hatten. Nach Abfall des Fiebers sank der Quotient wieder, stieg aber am 30. Januar nochmals auf 79,8, um dann seinen ursprünglichen Wert von ca. 69 bis 70 endgiltig zu erreichen. Es war demnach also während des Fiebers relativ mehr Homogentisinsäure ausgeschieden worden, als unter sonst gleichen Verhältnissen zuvor. Es könnte ein solches Verhalten vielleicht zum Teil darauf beruhen, dass bei dem Zerfall des Körpereiweisses im Fieber die Ausscheidung der Homogentisinsäure rascher verläuft, als die des zu demselben Eiweissmolekül gehörigen Stickstoffs, so dass an dem betreffenden Tage die Homogentisinsäureausscheidung im Verhältnis zu der des Stickstoffs wächst, das heisst der Quotient steigt. Dies kann aber nicht die Ursache des höheren Quotienten sein. Zunächst haben wir ja schon weiter oben darauf hingewiesen, dass bei unserem Patienten, wenigstens die durch Nahrungseiweiss eingeführten homogentisinsäurebildenden Komplexe fast ebenso rasch entfernt werden, als der Stickstoff desselben Eiweissmoleküls. Aber selbst wenn dies bei dem Zerfall des Körpereiweisses anders wäre, so müsste der Quotient nachträglich fallen, wenn die vorher stattgehabte Steigerung des Quotienten nur eine Folge der Verschiebung der Ausscheidungsverhältnisse wäre. Eine solche relative Verminderung der Homogentisinsäure-, resp. Vermehrung der Stickstoffausscheidung tritt aber nachher durchaus nicht ein. Wir sehen sogar, dass der Quotient an den ersten fieberfreien Tagen nochmals etwas ansteigt, um dann erst seinen Normalwert wieder zu erreichen.

Das Ansteigen des Quotienten während des Fiebers erklärt sich zwanglos aus der Annahme, dass von einer bestimmten Eiweissmenge der zur Homogentisinsäurebildung geeignete Anteil ausgeschieden wurde, während ein stickstoffhaltiger Restteil zurückbehalten wird. Es muss also, ähnlich wie es bei der Alkalifütterung der Fall ist, zu einer Spaltung des Eiweissmoleküls in zwei Gruppen gekommen sein, von denen die eine die Homogentisinsäure liefert, die andere retiniert wird. Wir schliessen daraus, dass beim Eiweisszerfall im Fieber nicht die ganze Menge des Eiweisses für den Organismus verloren geht, sondern dass ein Teil im Körper verwandt wurde.

Zunächst würde dies ja nur für den Alkaptonuriker zutreffen, jedoch liegt kein Grund zu der Annahme vor, dass dies beim normalen Menschen anders ist.



Das bemerkenswerte Ergebnis unserer Beobachtungen im Fieber und bei Alkalidarreichung würde demnach dafür sprechen, dass unter diesen Verhältnissen ein partieller Abbau und damit eine „Abartung" von Eiweisssubstanzen im Organismus durch Abspaltung gewisser Komplexe zustande kommen kann [Kraus (17)].

Literatur.

1. Minkowski, Ueber Alkaptonurie. Medizinische Klinik. 1907. No. 1. — 2. Albrecht u. Zdarek, Zeitschr. für Heilk. Bd. 23. S. 366. — 3. Langstein, Hofmeisters Beitr. 1903. — 4. Clemens, Kongress f. innere Med. Wiesbaden 1907. Verhandlungsbericht S. 249. — 5. Stange, Virchows Archiv. Bd. 146. S. 86. — 6. Embden, Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 18. S. 304. — 7. Zimper, Ueber Alkaptonurie. Inaug.-Diss. Würzburg 1903. — 8. Wolkow u. Baumann, Ztschr. f. phys. Chemie. Bd. 15. S. 228. — 9. Garod u. Hurtley, Journal of physiology. 1905. Bd. 33. — 10. Meyer, Deutsches Archiv f. klinische Medizin. Bd. 70. S. 443. — 11. Garrod, Journal of physiology. 23. S. 512; Medico-chirurgical Transactions. Vol. 82. p. 367. — 12. Langstein u. Meyer, Deutsches Archiv f. klin. Medizin. Bd. 73. (1903.) S. 161. — 13. Mittelbach, Deutsches Archiv für klin. Medizin. Bd. 71. (1901.) S. 50. — 14. Allard u. Weber, Deutsche med. Wochenschrift. 1906. — 15. Magnus-Levy, Zeitschr. f. physiologische Chemie. Bd. 30. S. 200. — 16. von Noorden, Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Bd. 2. (1907.) S. 678. — 17. Kraus, Deutsche med. Wochenschr. 1903. No. 14.



XXV.

Das neutrophile Blutbild bei Infektionskrankheiten.

Eine Antwort auf Arneths Entgegnung auf die Arbeit von Th. Bourmoff und Th. Brugsch (Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 63. H. 5 u. 6, und Bd. 64. H. 1 u. 2).

Von

Theodor Brugsch.

Arneths Entgegnung zwingt mich zugleich im Namen von Dr. Th. Bourmoff (Sofia) zu einer Antwort, einmal wegen der vielen Missverständnisse, die sich in Arneths Entgegnung finden, sodann aber, da uns hierdurch die Möglichkeit geboten wird, unseren Standpunkt, der in dieser Frage ein dem Arnethschen entgegengesetzter ist, noch schärfer zu präzisieren und so die ganze Frage zu klären.

Zunächst konstatiere ich, dass Arneth den Standpunkt unserer Arbeit dem seinen gegenüber verschoben bzw. falsch aufgefasst hat.

Uns kam es darauf an, die Arnethschen Voraussetzungen und Schlüsse seiner neutrophilen Blutlehre einer Prüfung zu unterziehen, nachdem wir bestätigt hatten, dass sich eine Verschiebung des neutrophilen Blutbildes nach links bei gewissen Infektionskrankheiten findet.

Den Einwand, dass wir, wenn wir mehr Fälle auf der Höhe der Infektion untersucht hätten, — vielleicht — noch grössere Verschiebungen nach links gefunden hätten, müssen wir anerkennen, indessen erscheint mir das bei der Behandlung der Frage unwesentlich, ausserdem verweise ich auf die Reihenuntersuchungen Bourmoffs an Tuberkulösen, der hier nicht so erhebliche Verschiebungen wie Arneth fand.

Wir haben dann der Arnethschen Lehre gegenüber folgenden Einwand gemacht: Das neutrophile Blutbild wie es Arneth in 5 Klassen einteilt, ist nicht der Ausdruck für die nach ihrem Alter geordneten neutrophilen Leukozyten.

„Also wenn die Klasse I und II vermehrt wird (es sei denn, dass eine grössere Menge von Zellen mit wenig eingebuchtetem Kern auftritt), so darf das nicht als die Tatsache vermehrter Produktion jugendlicher Zellen angesehen werden, und die Vereinsamung der letzten Klasse als eine Vernichtung der ältesten Leukozyten.“

Begründet wurde dieser Einwand damit, dass

1. 80—90—95 pCt. aller neutrophilen Leukozyten einkernig ist und nur der Rest aus Zellen mit zwei Kernen und noch nicht 1 pCt. aus Zellen mit drei Kernen besteht.

2. Dass Arneth die Kernfragmente mit Vernachlässigung der Kernbrücken zählt, jene Fragmentierung aber Kunstprodukte infolge der Einwirkung des Fixierungsverfahrens seien. Beweis der Befund von Grawitz und Grüneberg an den Zellen des menschlichen Blutes in ultraviolettem Lichte.

3. Dass die Veränderungen, die jenes neutrophile Blutbild im Sinne Arneths bei Infektionen erleidet, durch chemisch-physikalische Einflüsse zu erklären sind.

Dagegen sucht nun Arneth mit folgendem entgegenzutreten:

„Die Zahl der Autoren, die diese Anschauungen des Verfassers nicht teilen, wird demgegenüber immer zahlreicher; es sind dies nicht nur Flesch und Schlossberger, wie man nach der Arbeit der Autoren fälschlich anzunehmen geneigt sein



konnte. Am Schlusse sind eine Anzahl von Literaturangaben gemacht, die diesbezüglich Aufschluss erteilen können.

Ich glaube allerdings mit vollstem Recht, was die Autoren nicht gelten lassen wollen, darauf hinweisen zu müssen, dass die grosse Gleichartigkeit des neutrophilen Blutbildes unter normalen Verhältnissen und demgegenüber die schweren Veränderungen unter pathologischen, ferner die Gesetzmässigkeit des Auftretens der letzteren und die Gesetzmässigkeit ihres langsam mit der Besserung und Ausheilung zur Norm erfolgenden Zurückgehens die Richtigkeit der Annahmen der beiden Verfasser vollständig ausschliesst."

Gegen Arneths Ansichten sind wir zu Feld gezogen, und mit seinem „Glauben" sucht er uns zu widerlegen; indes ist Glauben kein Beweis, umsoweniger, da wir auf sehr plausible Weise die Gesetzmässigkeit erklärt haben!

Arneth sagt aber weiter:

„Meiner Ansicht nach sind auch die anderen Stützen, die die Autoren für ihre obigen Ansichten ins Feld führen, nicht aufrecht zu erhalten: zunächst Grawitz und Grünberg:

Arneth bemerkt:

„Vor allem ist aus der Arbeit von Grawitz und Grüneberg nicht ersichtlich, ob die photographierten Blutzellen aus einem ganz normalen Blute stammten, und ferner, ob die Zellen planmässig nacheinander, wie sie sich bei der Verschiebung des Objekttischchens der Reihe nach darboten, zur Aufnahme gelangt sind, oder ob es nicht vielmehr eigens ausgewählte Exemplare sind. Ist das eine oder das andere der Fall, wie wenigstens ich einstweilen glauben möchte, so sind ihre obigen Deduktionen natürlich hinfällig. Im übrigen sind es im ganzen nur vier Zellen, die „die Autoren auf ihren Platten haben", ein doch wohl absolut unzureichendes Beweismaterial."

Die Dinge liegen aber nicht so, wie Arneth einstweilen glauben möchte. Die scheinbar schwachen Stützen werden nicht nur zum Grundpfeiler für unseren Standpunkt, sondern auch zum Eckstein für die Arnethsche Theorie.

Herr Dr. Grüneberg ermächtigt mich zu folgender Mitteilung. Er hat nicht 4 Leukozyten untersucht bzw. auf seinen Platten, sondern hunderte und zwar planmässig nacheinander. Alle Untersuchungen sind an ganz normalen Menschen (meistens Aerzten) ausgeführt. Bei keinem der Leukozyten waren schmale Kernbrücken zu sehen, wie man sie in gefärbten fixierten Präparaten findet. Die Kerne waren nieren- und hufeisenförmig bzw. S-förmig, oft allerdings geknickt. **Dagegen zeigte sich, dass die schmalen Kernbrücken nur bei vorher fixierten Präparaten vorhanden waren.**

Ich glaube, dass wir keinen stringenteren Beweis für die Richtigkeit unseres Einwandes erbringen können und dass sich hierüber jede weitere Diskussion erledigt.

Der Ansicht Weidenreichs, die Arneth genau zitiert, ist mit diesen Beobachtungen gar nicht widersprochen, denn auch wir sind der Meinung, dass der Kern des neutrophilen Leukozyten, wenn er die Hufeisenform durchlaufen hat, dem Prozesse der Segmentierung anheimfallen kann. Nur — und das betont ja auch Weidenreich — bleiben die Stücke (bis auf wenige Ausnahmen) im Zusammenhange, aber nicht durch jene schmalen Brücken, die Arneth einer Würdigung gar nicht für wert erachtet, sondern wie sich in natürlichen Präparaten von Grawitz und Grüneberg beobachten liess, durch festere Verbindungen, die die Autoren als mehr minder tiefe Einbiegungen charakterisieren.

Man kann deshalb aber einen Leukozyten, der in seinem Kern 4 Segmente (nicht Fragmente) hat, a priori nicht als älter erklären als einen anderen, der 3 bzw. nur 2 Segmente hat! Das wäre völlig aus der Luft gegriffen, da man die Ursache der Segmentbildung im gegebenen Falle nicht übersieht.



Ich habe ferner noch einige falsche Auffassungen Arneths, die sich in seiner Entgegnung finden, hier richtig zu stellen.

Wir sagten: „Wir halten es für sehr wahrscheinlich, dass die Polymorphkernigkeit zum Teil auch durch Bewegungsphänomene der Leukozyten beeinflusst wird, wenn sie auch nicht die Folge amöboider Beweglichkeit ist, . . ."

Zunächst konstatiere ich, dass wir uns hier in vollster Uebereinstimmung mit Weidenreich befinden, welcher sagt:

Dagegen halte ich es für wahrscheinlich, dass die Schnürstückverlagerung auf Protoplasmaströmung bzw. Bewegungserscheinungen der Zelle zurückzuführen sind."

Polymorphkernigkeit heisst eben bunte Gestalt: ob also ein solcher Leukozyt S- oder Schleifenformbild im Kern aufweist, hängt zum Teil von Bewegungserscheinungen ab. Das erscheint auch logisch.

Dass die Polymorphkernigkeit nicht mit der Entwicklung des Kernes zusammenhängt, ist von uns absolut nicht behauptet worden, auch nicht teilweise; beruht also von Seiten Arneths auf vollständig missverstandener Auffassung.

Ich habe noch zu einem weiteren Punkte Stellung zu nehmen, nämlich zur Frage der Leukozyten mit wenig eingebuchteten Kernen (Klasse I. W. Arneths).

Arneth supponiert uns die Ansicht, dass wir sie für „gequollene polymorphkernige" Zellen ansehen. Davon ist natürlich keine Rede, da wir diese Zellen ja garnicht für polymorphe Kerne halten, sagen wir doch ausdrücklich:

„Zwischen dem Myelozyt und dem polymorphen Leukozyten muss es daher ein Stadium geben, dass im wahrsten Sinne des Wortes ein Uebergangsstadium darstellt und das in Arneths neutrophilem Blutbilde in der Klasse I unter W als eine neutrophile Blutzelle mit wenig eingebuchtetem Kerne registriert. Wir fragen zunächst, ob wir im normalen neutrophilen Blutbilde viel Vertreter dieser Zellkategorie (Metamyelozyten) finden und bemerken, dass diese Art von Zellform fast gar nicht vorhanden ist. Wenn aber nach Arneth im pathologischen neutrophilen Blutbilde eine reichliche Produktion junger Zellelemente stattfindet, müssten wir doch einen erheblicheren Zuwachs auch an diesen Zellen (W. Klasse I) finden, was aber weder nach unseren, noch nach Arneths Befinden der Fall ist. Alle anderen Zellen (Klasse I T. und die ferneren Klassen) sind nur nach Kernfragmenten geordnete Zellklassen hauptsächlich des polymorphen Kernes und nur ganz wenige des wahren polynukleären Kernes."

Klarer konnten wir doch wirklich nicht unseren Standpunkt in dieser Frage ausdrücken, aber trotzdem die missverstandene Auffassung seitens Arneth! Immerhin beweist uns der Satz Arneths: „ich müsste sie denn ganz falsch verstanden haben", dass er uns nicht richtig hat verstehen wollen, was doch nur bei einiger Mühe nicht so schwer gewesen wäre.

Ich brauche darum nicht auf die Frage der Metamyelozyten bei der Leukämie näher einzugehen, möchte aber über das Vorkommen dieser Metamyelozyten bei Infektionskrankheiten noch folgendes bemerken.

Während Arneth (s. s. Tabellen) in seinem neutrophilen Blutbilde oft enorme Verschiebungen nach links findet, hält die Zunahme der Klasse I, W, wie wir es oben schon einmal ausgedrückt haben, nicht gleichen Schritt. Das spricht selbstverständlich auch gegen Arneths Deutung seines neutrophilen Blutbildes. Dass aber Myelozyten und Metamyelozyten bei Infektionskrankheiten vermehrt auftreten können und als solche eine Produktion junger, zum Teil unreifer Zellen bedeuten, haben wir schon vor Arneth gewusst; das beweist aber längst noch nicht Absterben alter Zellen; das wäre eine sehr einseitige morphologische Betrachtung. Aber das Blutbild allein aus der Verschiebung der anderen Klassen, auf vermehrte Produktion unreifer und erhöhtes Absterben alter Zellen zu deuten, das ist eine durch nichts begründete Hypothese Arneths und die haben wir mit Erfolg bekämpft.



Arneth sagt selbst in seiner Entgegnung an Pollitzer, Wien. med. Wochenschr. 1897. No. 9 und 10:

„An und für sich muss ich zu der Frage der „Fieberzellen" anfügen, dass die von mir als W-Zellen (mit wenig eingebuchtetem Myelozytenkern) bezeichneten Zellen meinen Beobachtungen nach durchaus nicht etwa als stetige Begleiter des Fiebers aufgefasst werden dürfen."

Auf die von uns gegebene Erklärung, wie sich die Verschiebung des neutrophilen Blutbildes nach links erklärt, ist von uns nichts hinzuzusetzen noch fortzunehmen.

Ueber die Frage der Chemotaxis verweise ich auf das, was wir gesagt haben:

„Wenn Arneth, wie Flesch und Schossberger annehmen, dass der Begriff der Chemotaxis nach den Erfahrungen über das neutrophile Blutbild nicht mehr in dem Sinne wie bisher aufrecht erhalten werden kann . . . ."

Und auf das, was z. B. Arneth sagt:

„Es handelt sich . . . dem Wesen des Vorganges nach um Vernichtungsvorgänge der neutrophilen Leukozyten, die, und nur in diesem Sinne kann der Begriff der Chemotaxis aufrecht erhalten werden, . . ."

Sollten wir Arneths Meinung falsch wiedergegeben haben, dann muss sich allerdings Arneth klarer ausdrücken. Im übrigen verweise ich noch Arneth auf das, was Flesch und Schossberger über die Chemotaxis sagen.

Im ganzen dürfen wir behaupten, dass sich Arneths Einwände gegen unsere Auffassung als nicht stichhaltig erwiesen haben auf Grund unrichtiger oder missverstandener Auffassungen.

Ich präzisiere daher unseren Standpunkt noch einmal:

Die Lehre von dem neutrophilen Blutbilde, die Arneth aufgestellt hat, beruht auf falschen Voraussetzungen und Schlüssen. Soweit nicht das Auftreten von Myelozyten und Metamyelozyten bei Infektionskrankheiten in Frage kommt, beruht die Verschiebung nach links im Sinne Arneths nicht auf der vermehrten Produktion junger und Absterben alter neutrophiler Leukozyten, sondern ist nur der Ausdruck für das Auftreten von Veränderungen am polymorphen Kern der Leukozyten (eine Art Quellungserscheinung), wodurch der Kern der Segmentierung und damit bei der Fixierung der Blutzellen der Fragmentierung widerstandsfähiger gemacht wird.

Alle Schlussfolgerungen, die Arneth aus seiner Lehre zieht, und die die „grossen Umwälzungen" im neutrophilen Blutleben demonstrieren sollen, sind ebenfalls Hypothesen auf schwankendem Boden.

Damit ist die Frage in dieser Richtung für uns erledigt.

Dass wir aber mit unserer Ansicht nicht alleinstehen, dafür mag das Zeugnis Naegelis über Arneths Blutleere gelten, das er jüngst in seinem vortrefflichen Buche über Blutkrankheiten (I. Hälfte, Leipzig 1907) niedergelegt hat mit folgenden Worten:

„Meines Erachtens ist Arneth leider viel zu weit gegangen und dürfen die meisten seiner Schlussfolgerungen nicht gezogen werden.

Einmal ist eine Konstanz der Veränderung nicht vorhanden, indem selbst bei ganz schweren Infektionen die Verschiebung fehlen kann und auch bei Gesunden eine derartige Gesetzmässigkeit der Zahlenwerte für die einzelnen Klassen nicht existiert.

Dann ist es wohl nur für einen kleinen Teil der Fälle richtig, wenn in der geringen Kernlappung ein Kriterium der Jugend gesehen wird. Das möchte ich zugeben für den Fall schwerer Karzinomanämie, bei dem wohl sicher Knochenmarksmetastasen bestanden haben, woraus sich die vielen Myelozyten und Erythroblasten und damit auch zahlreiche jugendliche Neutrophile erklären.

Bei den Infektionskrankheiten dagegen kann man ähnliche Verhältnisse nur in sehr geringem Umfang annehmen und glaube ich, dass zur Erklärung der Abnormitäten Pollitzer das richtige gefunden hat, indem er eine Quellung des Kerns annimmt . . . ."



XXVI.

Ueber Methoden der Pepsinbestimmung.

Antwort auf die „Schlussbemerkungen" des Herrn Professor Martin Jacoby.[1])

Von

Dr. **Ernst Fuld**.

Ich gebe zunächst meiner Freude Ausdruck, dass die Schlussbemerkungen Herrn Jacobys mir endlich Gelegenheit geben, seine Auffassung über die leider zwischen uns entstandene Differenz zu erfahren.

Insbesondere ist es mir wertvoll, dass er den Gedanken von sich weist, als solle mir ein Plagiat zugeschrieben werden, nachdem die Ausführungen des Herrn Prof. G. Klemperer in der medizinischen Gesellschaft vielerorts, so auch bei mir, diesen Eindruck hervorgerufen hatten.

Was die Antezedentien meiner Demonstration im Verein für innere Medizin angeht, so halte ich diese Zeitschrift nicht für den geeigneten Ort zur ausführlichen Rekonstruktion von freundschaftlichen Privatgesprächen.

Nur in wenigen, allerdings meiner Meinung nach entscheidenden Punkten werde ich mir daher erlauben, dem Gedächtnis meines verehrten Herrn Gegners etwas zu Hilfe zu kommen.

Ich habe mir das Edestin von ihm ausgebeten, nachdem und weil es von ihm in Salzsäure als klar löslich und damit für seine Zwecke unbrauchbar befunden worden war und ich seit langem einen Eiweisskörper von diesen Eigenschaften für Pepsinbestimmungen suchte, bis dahin aber immer versäumt hatte, meiner längst gehegten Absicht gemäss an die Höchster Farbwerke um eine Probe Edestin zu schreiben.

Ich bewahre z. B. noch ein sogenanntes lösliches Albumin auf, das unser gemeinsamer Freund Herr Dr. chem. Baum mir vor mehr als einem Jahr für den gleichen Zweck zur Verfügung gestellt hatte. Ebenso wie diesem Herrn habe ich auch Herrn Jacoby meine Absicht auf jeden Fall mitgeteilt; tatsächlich wusste Herr Jacoby noch nach der Klempererschen Demonstration sich der Methode, die ich zur Resteiweissbestimmung anzuwenden gedachte, der Titration, wohl zu erinnern — den wesentlichen Inhalt meiner damaligen Mitteilung allerdings hatte er vergessen.

Mir war es unbekannt, dass Herr Jacoby nach dem Scheitern seiner Edestinversuche sich für Pepsinbestimmung noch weiter interessierte; dies erfuhr ich erst bei meinem Besuch in seinem Laboratorium.

Der Zweck dieses Besuches und die Einleitung unserer damaligen Unterhaltung bestand in meiner Mitteilung, dass ich mit meiner Edestinmethode fertig sei, worauf Herr Jacoby mich unterbrach mit dem Wunsche, mir seine Rizinmethode zu zeigen. Ich verfolgte diese Demonstration mit allem Interesse, — aber dass Pepsin in der Wärme besser wirkt, als in der Kälte, das brauchte ich dabei nicht zu lernen,

1) vgl. diese Zeitschrift. Bd. 64. Heft 1 u. 2.

Herrn Röder über das Temperaturoptimum des Pepsins in dem Laboratorium für pathologische Physiologie mitanzusehen und diesen Herrn darin auf Grund meiner Erfahrungen über die Wirkungskurve des Labferments unterstützen zu dürfen.

Trotz der ausdrücklichen Aufforderung Herrn Jacobys meine Methode doch auch zur Augenblicksmethode auszubilden, habe ich mich tatsächlich bei meiner Demonstration auf eine höchst bescheidene und langsame Anwärmung beschränkt.

Da ich sah, dass Herr Jacoby an seiner Methode noch Interesse nahm, bot ich ihm an, die meinige nicht zu publizieren, ein Anerbieten, das er jedoch feierlich und vorbehaltlos zurückwies; alsdann fiel der Scherz von der Konkurrenzmethode. (Ich also war tatsächlich „naiv genug", die Veröffentlichung meiner „Konkurrenzmethode" von seiner Zustimmung abhängig zu machen.)

Man sieht aus dieser Darstellung, für deren Korrektheit ich Punkt für Punkt einstehe, dass in Wirklichkeit der Hergang ein ganz anderer ist, als man nach der Schlussbemerkung Jacobys annehmen müsste.

Da ich Herrn Jacoby den wesentlichen Inhalt meiner Demonstration wenige Tage vor deren Stattfinden mitgeteilt hatte, so bestand für mich kein Anlass, ihn zu derselben einzuladen.

Warum dagegen ich nicht benachrichtigt wurde von der Absicht des Herrn Professor Klemperer, mich so anzugreifen, wie es geschehen ist, darüber bin ich auch heute noch auf Vermutungen angewiesen.

Nun endlich zur Sache: Im Vordergrund steht die Frage, ob es Vorteile bietet mit einem reinen klar gelösten Eiweisskörper oder mit einem unreinen, trüben Gemenge zu arbeiten. Nun, ich verweise jeden, der hier noch eine Frage sieht, auf Dr. Levisons und meine bevorstehende Publikation. Aus dieser wird man auch ersehen, dass die Vorgänge in der Edestinlösung durchaus nicht so selbstverständlicher Natur sind, wie die Herren anzunehmen scheinen und auch ich vorübergehend annahm.

Eine zweite Frage ist es, ob Herr Jacoby ein Recht hat, meine Methode als eine Modifikation der seinen zu bezeichnen. Diese Frage muss ich entschieden verneinen.

Die Jacobysche Methode unterscheidet sich von ihren Vorgängerinnen durch die Verwendung einer trüben Lösung; das ist ihr Wesen, nicht die Anwendung einer Grenzmethode, die ja heutzutage so nahe liegt und auch tatsächlich u. a. in meiner Labmethode vorweggenommen ist.[1])

Dass man nun zur Abwechslung auch einmal eine Methode modifizieren, das heisst nach Herrn Jacoby unwesentlich abändern kann, indem man von ihrem Prinzip, in diesem Fall eben dem Arbeiten in trüber Lösung, sich entfernt, das ist allerdings so neu, dass ich schon fast die eine Alternative Herrn Jacobys akzeptierend sagen möchte: er weiss nicht, was eine Modifikation ist.

Tatsächlich zuzugeben ist ihm, dass fast allen Pepsinmethoden eine gewisse Monotonie anhaftet, die im Wesen der Sache begründet ist. Da ja die Eiweisskörper und ihre höheren Spaltungsprodukte sich nur durch ihre Löslichkeitsverhältnisse unterscheiden, so beruhen alle Methoden auf der Feststellung, dass entweder etwas

1) Die Labbestimmung nach der Grenzmethode in der Kälte, wie sie von Morgenrot zu einem anderen Zweck eingeführt worden war, wurde nicht erst ganz neuerdings, sondern bereits auf dem Kasseler Kongress (1903) von mir für die Praxis der Magenuntersuchung vorgeschlagen; die Empfehlung des Ekenbergpulvers erfolgte sogar in einer noch früher erschienenen Arbeit.

Die Ausführung der Bestimmung, zumal in der zuletzt von Blum und mir vorgeschriebenen Technik erfordert durchaus kein besonderes Geschick; das Pipettieren natürlich ist dabei eben so wenig zu entbehren, wie z. B. bei der Methode Jacobys.



hatte ich doch z. B. in diesem Winter erst Gelegenheit quantitative Versuche des festes Eiweiss in Lösung gegangen ist oder gelöstes Eiweiss nicht mehr ausgefällt werden kann.

Hiernach zerfallen die Methoden in zwei Hauptgruppen, von denen die Jacobysche der ersten, die meinige der zweiten angehört.

Wenn ich mich dagegen verwahre, gerade die Jacobysche Methode modifiziert zu haben, so geschieht das nur zur Steuer der Wahrheit, nicht aber um für mich eine grössere Originalität zu beanspruchen, denn z. B. der Hammerschlagschen Methode gegenüber gebe ich im Wesen eigentlich nichts Neues, aber ich glaube allen bisherigen Methoden gegenüber Besseres zu geben, indem ich einen gut definierten Eiweisskörper benutze und in dessen klarer Lösung in kurzer Zeit eine Bestimmung ausführe ohne auch nur zur Brutwärme greifen zu müssen.

Die Methode und die Art, wie ich auf sie gekommen bin, werde ich in Gemeinschaft mit Herrn Dr. Levison publizieren, auch bereits mir selbst „Konkurrenz machend" verschiedene Modifikationen zur Auswahl stellen.

Diese Bemerkungen aber könnte ich schliessen, indem ich mir einen Gedanken Jacobys zu eigen mache. Zur praktischen Anwendung sollten nur Methoden empfohlen werden, die einen wirklichen Fortschritt den bestehenden gegenüber bedeuten.

Tatsächlich vermisse ich auch nur die ernstliche Behauptung, dass die Rizinmethode schärfer oder sonst besser sei, als Blums und meine Labmethode, dass sie zu anderen Schlüssen berechtige oder sonst Vorteile habe. Indessen ist es ziemlich müssig, derartige Postulate aufzustellen; Pepsinmethoden sind in den letzten Jahren in schneller Folge und ohne gegenseitige Rücksichtnahme veröffentlicht worden. Sogar eine Modifikation der „Aufhellungsmethode" findet sich darunter, die von Liebmann angegeben wurde.

Das Ekenbergpulver ist so gut oder so schlecht definiert, wie das Rizin. Wirklich definiert dagegen ist die Edestinlösung, — sehen wir zu, ob ihre Anwendung in der einen oder anderen Form den Bedürfnissen des Praktikers entspricht.

Herr Professor Martin Jacoby, dem wir die vorstehende Antwort vorgelegt haben, bittet uns, hierzu zu bemerken, dass er inbezug auf die persönliche Differenz seine Darstellung der Sachlage unbedingt aufrecht erhält, während er die Klärung der wissenschaftlichen Fragen von künftigen Arbeiten erwartet. D. Red.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.

XXVII.

Aus der medizinischen Klinik in Basel. (Direktor: Prof. W. His.)

Ueber eine eigentümliche Allgemeinerkrankung mit vorwiegender Beteiligung von Muskulatur und Integument.

(Polymyositis interstitialis, Tendinitis calcarea, Sklerodermie.)

Von

Dr. **Rudolf Dietschy,**

Assistenzarzt der Klinik.

(Hierzu Tafel VI und 9 Textfiguren.)

Im Herbst 1905 lag auf der medizinischen Klinik eine jugendliche Kranke mit so eigenartigen Krankheitserscheinungen, dass ihre Mitteilung in einer Zeitschrift von Interesse sein dürfte. Ich spreche deshalb Herrn Professor His für die Anregung zu dieser Arbeit und die gütige Ueberlassung des Falls meinen besten Dank aus.

Es handelte sich um eine 12jährige Schülerin E. B., die am 21. August 1905 in die Klinik eintrat. Die Familienanamnese ist belanglos. Patientin selbst litt in den ersten Lebensjahren an hochgradiger Rhachitis; sie hatte einen aufgetriebenen Leib, die distalen Epiphysen der Vorderarme waren verdickt, die Unterschenkel nach auswärts verkrümmt. Erst mit 3 Jahren lernte sie gehen; der Gang hatte aber immer einen watschelnden Charakter, wenn auch Patientin gut springen und hüpfen konnte. Im 6. Lebensjahr machte sie Masern durch. Mit 7 Jahren trat sie in die Primarschule ein; in jener Zeit waren die Spuren der überstandenen Rhachitis ziemlich verwischt und der Allgemeinzustand ein guter. In der Sekundarschule, die sie seit dem 11. Jahr besuchte, war sie immer eine der besten Schülerinnen (die 5. von 45).

Vor 3 Jahren bildete sich in der Haut über der linken Darmbeinspina eine wunde Stelle aus, angeblich entstanden durch Reiben des Korsetts. Wenig später entstanden furunkelähnliche Bildungen in den Leistengegenden mit Anschwellung der Drüsen. Die genannten Affektionen heilten mit der Zeit wieder ab und das Allgemeinbefinden wurde durch eine Soolbadkur bedeutend gehoben.

Im Herbst 1904 zog sich Patientin durch einen Sturz eine Wunde am rechten Knie zu; dieselbe wollte nicht heilen, war aber mit einer Borke bedeckt. Im Winter stiess Patientin die Borke beim Schlitteln ab und nun begann eine langwierige Eiterung, wegen welcher Bettruhe nötig wurde. Seither ist Patientin von der Schule ferngeblieben. Die Wunde soll angeblich bis auf den Knochen gegriffen haben, schloss sich aber dann allmählich im März 1905. Dann aber entstand ohne eine äussere Veranlassung eine zweite Wunde an der Aussenseite des rechten Unterschenkels, die sich



in wenigen Tagen vergrösserte und bis auf den Knochen vordrang. Nur langsam begann sie vom Grund aus zu granulieren. Seit dieser Zeit stellte sich fortschreitende Abmagerung ein, und wenngleich Patientin nicht mehr das Bett hütete, so zwangen sie doch die Schmerzen im Bein und die Schwäche, den Tag sitzend zu verbringen. So bildeten sich im Lauf der Zeit Kontrakturen in beiden Kniegelenken aus und Patientin wurde immer steifer. Dem Heruntergehen des Ernährungszustandes konnte nicht entgegengearbeitet werden, da der Appetit vollständig darniederlag.

Stuhlgang normal. Schlaf ordentlich. Menses noch nicht eingetreten.

Status beim Spitaleintritt (am 21. August 1905): Körpergrösse dem Alter völlig entsprechend. Knochenbau grazil. Panniculus adiposus äusserst gering. Auffallende Starre des Gesichts, mimische Bewegungen nur sehr gering, Nasolabialfalten fast völlig verstrichen. Die Bewegungen der vom Fazialis versorgten Muskulatur sind ziemlich ausgiebig. Etwas hindernd scheint die starke Spannung der Gesichtshaut zu sein, die jedoch von der Unterlage gut sich abheben lässt. Der Mund wird immer leicht geöffnet gehalten, der Lidschluss ist vollständig.

Am Rumpf und an den Extremitäten fällt vor allem eine beträchtliche Atrophie der gesamten Muskulatur auf. Fibrilläre Zuckungen fehlen. Ober- und Unterarme, Ober- und Unterschenkel sind ungemein mager; es sieht oft aus, als ob die Haut dem Knochen direkt aufliegen würde; an den Armen bewegt sie sich mit den Muskeln; an der Sehne des rechten Biceps femoris ist sie infolge einer früheren Eiterung festgewachsen.

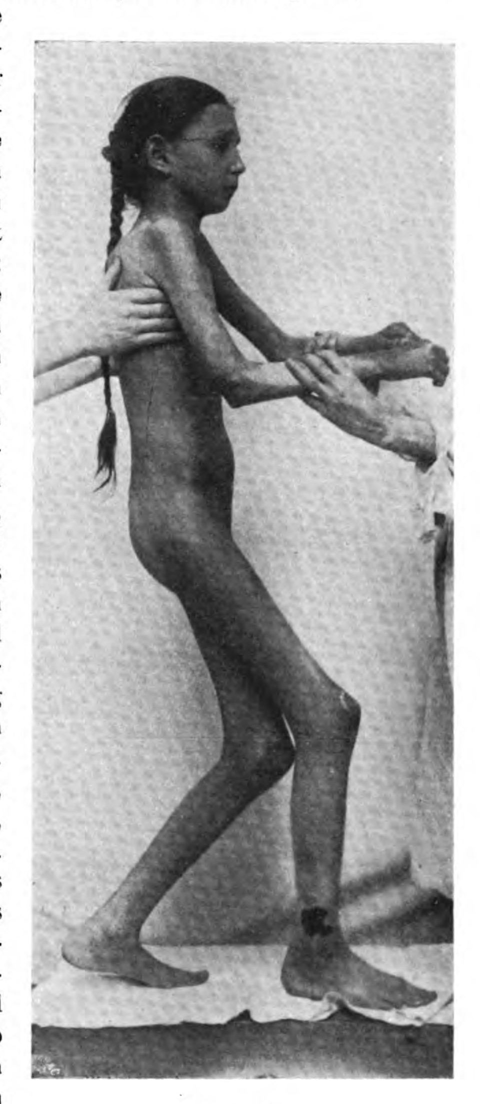
	Rechts	Links
Grösster Umfang des Oberarms . .	14,5 cm	15 cm
„ „ „ Oberschenkels .	27 „	27 „
„ „ der Wade . . .	21,5 „	21 „

An den Händen und speziell an den Fingern schliesst sich die Haut den Knochen sehr eng an, lässt sich fast gar nicht verschieben und ist glatt und glänzend. Es besteht eben auch hier eine ganz beträchtliche Atrophie der Muskeln. Die ganze Hand und die Finger erscheinen infolgedessen sehr lang und dünn. (Vergl. Tafel VI.)

Die Haut des ganzen Körpers ist ziemlich reichlich pigmentiert, freilich nicht überall in gleich hohem Maasse. Stark sind es vor allem die der Belichtung ausgesetzten Teile; dann aber findet sich auch eine lebhafte Braunfärbung in der Umgebung mancher Gelenke, längs des Verlaufs der längeren Sehnen (z. B. des Semitendinosus und Semimembranosus) über vorspringenden Knochen und in der Nachbarschaft der noch zu schildernden narbigen und geschwürigen Hautstellen. So findet sich eine grosse flächenhafte Narbe in der Haut über der rechten Patella; dieselbe ist in ihrer oberen Hälfte papierartig dünn und rötlich glänzend, in der untern bräunlich verfärbt mit einer feinen bläulichroten Gefässinjektion; hier sind auch einige feine leicht ablösbare Schüppchen zu sehen. Ein dunkler Pigmentsaum umgibt fast die ganze Narbenfläche. (Vergl. Tafel VI.) An den Ellenbogen ist die den Knochenvorsprüngen (Epikondylen, Olekranon) aufliegende Haut ebenfalls glänzend und etwas gerötet, während ringsherum eine intensiv braune Pigmentierung Platz gegriffen hat. Eine braun pigmentierte narbig veränderte Haut sitzt ferner beiden Spinae iliacae ant. sup. auf und ist an der rechten Spina auf dem Knochen fixiert. Die gleiche Färbung findet sich über den stark vorspringenden Trochanteren. Links wird diese Prominenz noch verstärkt durch eine flache, sich teigig anfühlende Geschwulst; in ihrer Mitte wird eine feine Perforationsöffnung sichtbar, aus der sich dickrahmige, ganz weisse Massen entleeren. Mikroskopisch lassen sich darin weder Leukozyten noch Epithelien erkennen, sondern nur feinste Globulithen. Auf Zusatz von Salzsäure entwickeln sich Bläschen, bei Zusatz von Schwefelsäure entstehen Gipskristalle; die Substanz ist sehr schwer in Wasser löslich und verbrennt nicht auf Platinblech, sie verleiht der Bunsenflamme Kalziumfarbe; es handelte sich somit vorwiegend um Kalziumkarbonat.

An der Aussenseite des rechten Unterschenkels, etwa handbreit oberhalb des Malleolus externus ist ein fast handtellergrosses Geschwür zu sehen, mit gut granulierendem roten Grunde und scharfem, zum Teil wie mit einem Locheisen ausgeschlagenen, serpiginösen, leicht borkigen Rand. (Sichtbar auf Figur 1.)

Wenn auch nirgends eine eigentliche Schmerzhaftigkeit oder Druckempfindlichkeit der Knochen und Muskeln nachweisbar ist, so besteht doch in den meisten Gelenkverbindungen eine mehr oder weniger starke Einschränkung der Beweglichkeit. Am Rumpfe findet dieselbe ihren Ausdruck in einer ziemlich beträchtlichen Steifigkeit der Wirbelsäule, speziell des Nackenteils; so vermag sich Patientin z. B. nicht ohne Hülfe der Arme im Bett aufzurichten. In den Schultergelenken sind die Bewegungen nur leicht eingeschränkt; bei extremen passiven Haltungsänderungen stösst man auf federnden Widerstand in der Muskulatur. An beiden Ellenbogengelenken besteht eine Kontraktur der Beuger, die eine Streckung nur bis zu einem Winkel von 135° erlaubt; die Beugung ist links frei, während rechts bei einem Winkel von 45° ein federnder Widerstand sich geltend macht. In den Handgelenken ist es hauptsächlich die Dorsalflexion, welche wenig ausgiebig möglich ist, und dasselbe gilt von der Pronation und Supination der Hand. Die Finger strecken sich nicht vollständig, und auch die Beugung ist soweit behindert, dass Patientin keine Faust machen kann. Unvollkommen gestaltet sich einerseits das Spreizen der Finger und die Abduktion des Daumens, aber andrerseits können Daumen- und Kleinfingerspitze nur mit Mühe aneinander gelegt werden. Was den Befund an den Unterextremitäten anbelangt, so sind die Bewegungen in den Hüftgelenken noch relativ ausgiebig ausführbar, dagegen ganz schlecht in den Knie- und Fussgelenken. Beide Knie stehen in Beugekontraktur; über einem Winkel von 145° hinaus gelingt die Streckung nicht (vergl. Figur 2), und auch der Versuch, das Knie stärker zu beugen, findet bald einen Widerstand, rechts bei einem Winkel von 105°, links bei einem solchen von 90°. In den Fussgelenken beträgt der Winkel zwischen maximaler Dorsal- und Plantarflexion bloss 5—10°. Die Zehen, deren beträchtliche Länge auffällt, können gleichfalls sehr wenig bewegt und namentlich sehr unvollkommen gestreckt werden.



Figur 1.

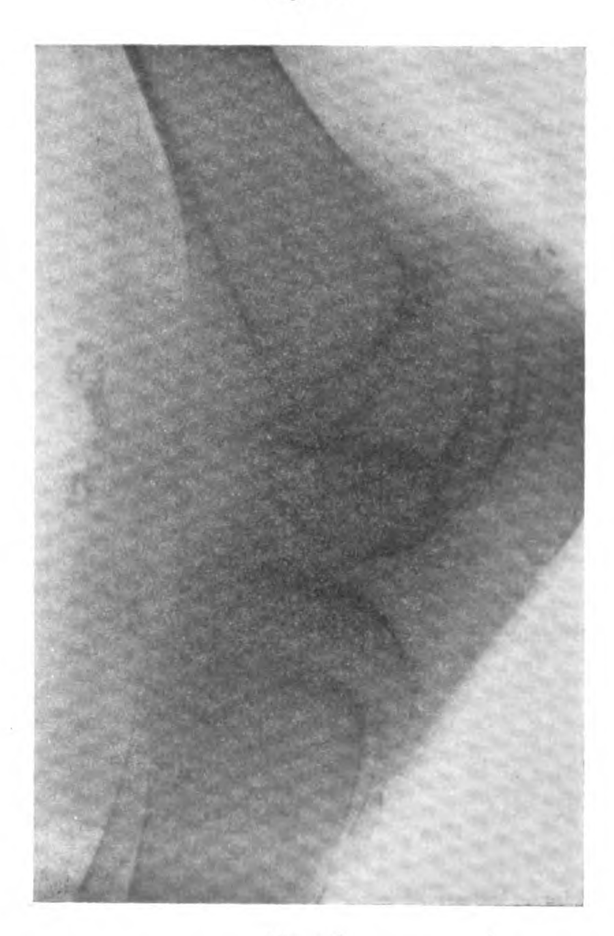
Bei einer eingehenden elektrischen Untersuchung der Muskeln und Nerven kann keine Entartungsreaktion festgestellt werden; dagegen bedingt die trockene Haut einen beträchtlichen Widerstand und macht die Anwendung relativ starker Ströme schon zur Erreichung der Minimalzuckungen nötig.



Reflexe: Bizepsreflex beiderseits positiv, Trizepsreflex rechts schwach, links gar nicht auszulösen. Periostreflexe der oberen Extremitäten fehlen. Bauchdeckenreflexe vorhanden; Patellar- und Achillessehnenreflexe ebenfalls, nicht gesteigert. Fussohlenreflex rechts plantar, links schwach dorsal. Kein Babinski.



Figur 2.



Figur 3.
Linkes Kniegelenk.

Aus dem übrigen Status soll noch erwähnt werden: Pupillen beiderseits gleich weit und rund, reagieren auf Lichteinfall und bei Akkommodation prompt. Augenbewegungen nach allen Richtungen hin frei; kein Nystagmus. Zunge gerade hervorgestreckt, feine fibrilläre Zuckungen. Gaumensegel wird beim Anlauten gleichmässig

gehoben, die Artikulation ist gut, die Stimme näselnd. Keine Schluckbeschwerden. Auf der linken Halsseite sind mehrere linsen- bis fast erbsengrosse indolente Drüsen fühlbar. Rechter Lappen der Thyreoidea etwas vergrössert. Befund an den innern Organen normal. Urin frei von Eiweiss und Zucker. Sensibilität normal.

Die Behandlung bestand in einer Soolbadkur; kurze Zeit wurde auch Fibrolysin injiziert, das Mittel aber wegen der dadurch erzeugten Schmerzen bald wieder ausgesetzt. Während des ganzen Spitalaufenthaltes, bei dem nie Fieber aufgetreten ist, veränderte sich das geschilderte Krankheitsbild kaum, und es ist deshalb nur noch sehr wenig nachzutragen.

6. September: Exzision eines Muskelstückchens aus dem linken Bizeps zur mikroskopischen Untersuchung. (Das Resultat deckt sich mit den Befunden in den post mortem exzidierten Muskeln, so dass eine gesonderte Besprechung unnötig ist).

4. Oktober: Röntgenaufnahmen von Händen, Knien und vom Becken. 1. An den Händen vollkommen normaler Befund. 2. Kniegelenke: die Konturen sind beiderseits



Figur 4.
Becken. Kalkablagerungen um die Hüftgelenke und in der Insertion des M. tensor fasciae latae dexter.

scharf; entsprechend den in der Kniekehle verlaufenden Sehnen treten Kalkablagerungen als unregelmässige Schatten deutlich hervor, in geringerer Menge finden sie sich ausserdem noch im Verlauf der Sehne oder Sehnenscheide des M. quadriceps, oberhalb der Patella. (Vergl. Figur 3.) 3. Die Beckenaufnahme zeigt rings um die beiden Trochanteren herum, jedenfalls in den Muskeln sitzend, gewaltige Kalkmäntel, besonders rechts. Sonst sind die Konturen der Knochen und speziell der Gelenkenden vollkommen scharf. Ein Beginn der Verkalkung ist ferner in der Gegend der Insertion des rechten Tensor fasciae latae unter der Spina iliaca ant. sup. zu sehen. (Vergl. Figur 4.)

16. Oktober: Seit ca. 5 Tagen über dem Ansatz der linken Quadrizepssehne an der Patella ein Hautdefekt, kreisrund wie mit dem Locheisen herausgeschlagen, so dass die Sehne blossliegt; keine Reaktion des Gewebes in der Umgebung. Heute ist der Defekt fast 20-centimesstückgross, stark sezernierend.



29. Oktober: Die Wunde über der linken Patella ist jetzt 2-francsstückgross, granuliert aber gut. An der inneren Kante der linken Patella stecknadelkopfgrosser scharfrandiger Defekt mit weissem krümeligen Grund, Substanz wieder aus Kalziumkarbonat bestehend. Die Haut in der Umgebung ist gerötet.

1. November: Das Ulkus an der linken Trochantergegend ist geheilt.

26. November: Das Mädchen sitzt den grössten Teil des Tages im Sessel, fühlt sich wohl. Der Defekt oberhalb der linken Patella ist fast zugeheilt; dagegen ist derjenige am innern Patellarrand ca. centimesstückgross; keine Granulation in der Tiefe; Hautrand scharf, etwas gerötet.

18. Dezember: Auch über dem Epicondylus externus des linken Humerus ist jetzt spontan ein Defekt von Stecknadelkopfgrösse aufgetreten, der den früher beschriebenen vollkommen ähnlich sieht. Da das Mädchen nach Hause drängt, wird es entlassen. Im Status hat sich sonst nichts geändert.

Auch bei zwei Besuchen in der Wohnung der Patientin konnten keine neuen Befunde erhoben werden; einzig die Steifigkeit des Rückens hatte zugenommen. Doch klagten die Eltern, dass das Mädchen sehr geringen Appetit habe und der Schlaf meist schlecht sei. Trotz der Schwerbeweglichkeit der Finger vertrieb sie sich die Zeit mit Nähen von Puppenkleidern und zwar mit einer erstaunlichen Geschicklichkeit.

Am 13. Mai 1906 erhielt ich plötzlich die Nachricht, dass Patientin zu Hause am Tage vorher gestorben sei. Die Eltern erzählten mir, dass schon vor einiger Zeit ein Anfall höchster Schwäche und Blässe aufgetreten sei, und dass sich ein solcher gestern wiederholt habe; nach kurzdauernder rasselnder angestrengter Atmung sei der Tod eingetreten.

Mit Erlaubnis der Eltern bin ich in die Lage versetzt worden, eine Obduktion vornehmen zu dürfen, allerdings erst 24 Stunden post mortem. Aus den über dieselbe gemachten Notizen scheint folgendes von Interesse zu sein:

Abmagerung, namentlich der gesamten Muskulatur, eher noch stärker als beim Austritt aus der Klinik. Knie und Ellenbogen in mittlerer Beugestellung fixiert. Mehrere kleine, nicht sehr tiefe Dekubitalgeschwüre in der Haut über dem Sakrum und in der Gegend hinter beiden Trochanteren. Im Subkutangewebe über dem Sakrum kleine harte Konkremente, die sich wie grober Sand anfühlen. Die ehemaligen Fisteln über beiden Spinae iliacae ant. sup. mit dicken Borkenmassen bedeckt. In der Umgebung der Knie- und Ellenbogengelenke keine Ulzerationen oder Fisteln mehr.

M. cucullaris fehlt beiderseits vollkommen; an dessen Stelle fetthaltiges Bindegewebe. Aus äussern Gründen muss von einer Präparation weiterer Muskeln abgesehen werden; dagegen werden zur mikroskopischen Untersuchung aus folgenden Muskeln kleine Stückchen exzidiert: M. subscapularis dexter, rhomboideus dexter, glutaeus maximus sinister, triceps brachii dexter, latissimus dorsi dexter. Ebenso wird ein Stückchen des Subkutangewebes über dem Sakrum herausgeschnitten. Eine Präparation der Hüft- und Kniegelenke zur Darstellung der durch die Röntgenaufnahmen diagnostizierten Verkalkungen ist ebenfalls nicht angängig; dagegen wird die Spina iliaca ant. sup. dextra mitsamt der am Knochen adhärenten Haut weggenommen. Zur Untersuchung der Haut können auch nur zwei Stückchen aus der Gegend oberhalb des rechten Ellenbogens und linken Knies exzidiert werden, während gerade die am stärksten veränderten Gebiete, wie Gesicht und Hände, intakt bleiben müssen.

Gehirn und Rückenmark werden herausgenommen und am ersteren bei makroskopischer Besichtigung, an letzterem bei mikroskopischer Untersuchung von Schnitten in verschiedenen Höhen nichts Pathologisches gefunden.

Thyreoidea beiderseits fast hühnereigross, derb. Sonst Halsorgane ohne Besonderheiten.

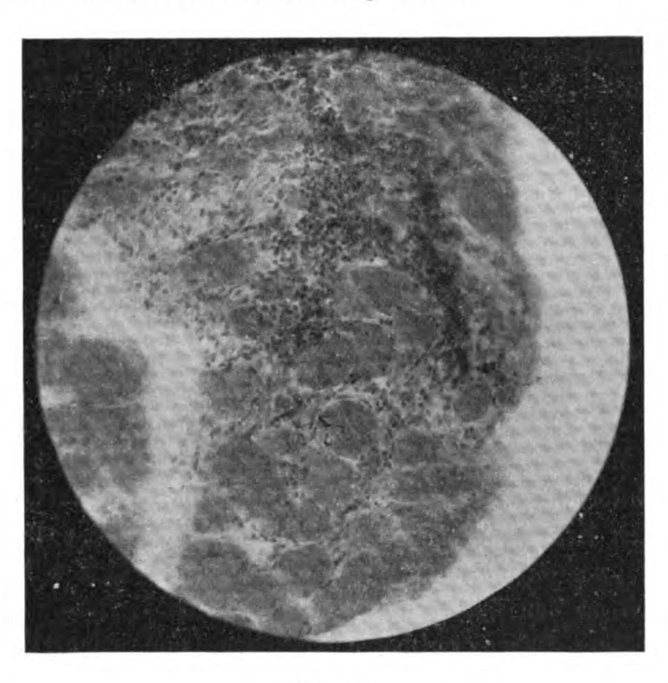
Rechte Lunge durch spärliche, leicht lösliche Verklebungen mit der Pleura costalis verbunden. Pleura sonst zart. Im Unterlappen Hypostase und geringer Luft-



gehalt; hier auch ein erbsengrosser harter, verkalkter Knoten in einer dicken Bindegewebskapsel. Im übrigen ist die ganze rechte Lunge mässig ödematös. Die linke Lunge ist überall lufthaltig und stärker ödematös. In beiden Lungen sind die Bronchien eher etwas weit; ihr Lumen enthält schleimigen Eiter, und die Schleimhaut ist gerötet. In beiden Spitzen sind keine tuberkulösen Veränderungen nachzuweisen. Dagegen findet sich in einer der Bronchialdrüsen ein kleiner Kreideherd.

Herz: Muskulatur makroskopisch gut; das Blut im Innern flüssig, läuft bei der Herausnahme vollständig aus. Foramen ovale geschlossen. Klappen zart und schlussfähig. Herzohren leer.

An den Bauchorganen können auch bei mikroskopischer Untersuchung exzidierter Stückchen keine Veränderungen festgestellt werden, ausser einer mässigen Blutstauung in Leber und Nieren. Nebennieren normal.



Figur 5.
M. latissimus dorsi. Zeiss: Ocul. 4, Apochrom-Object. 4 mm, Tubus 16, Camera 16 cm.

Bei der Weiterbearbeitung des gewonnenen Materials erregten vor allem die herausgeschnittenen Proben der quergestreiften Muskulatur unser Interesse. Sie wurden gut aufgespannt in Müllerscher Flüssigkeit mit Formolzusatz und in Sublimatlösung gehärtet; die Einbettung geschah in Zelloidin, die Färbung meist mit Weigerts Eisenhämatoxylin und van Giesonschem Gemisch.

Alle untersuchten Muskeln zeigen das Bild einer interstitiellen Myositis mit ihren Folgeerscheinungen, freilich in verschiedenen Stadien.

Ein relativ frisches Stadium ist repräsentiert im M. latissimus dorsi. Bei Vergleichung des Verhältnisses von Bindegewebe zu Muskelfasern ist eine entschiedene Vermehrung des ersteren festzustellen; und zwar betrifft dieselbe nicht nur das septale Bindegewebe, sondern auch

das feine interfibrilläre. Die einzelnen Muskelfasern oder Paare von solchen sind vielfach getrennt durch Bindegewebsbündel, welche meistens an Breite den Muskelfasern gleichkommen, sie aber hie und da auch um das Zwei- bis Dreifache übertreffen. In beiden Arten des Bindegewebes liegen nun Herde von Rundzellen. Ein solches Septum ist sogar auf eine lange Strecke hin von einem entsprechend schmalen Infiltrationsband durchzogen, dessen Zellen immer die benachbarten Fettmaschen umgreifen. Sonst aber sind die Rundzellenanhäufungen sowohl im interfaszikulären als im interfibrillären Bindegewebe nicht so massig, dafür jedoch um so diffuser. Die durch Bindegewebe und Rundzellen auseinandergedrängten Muskelfasern weisen meist noch mehr oder weniger deutliche Querstreifung auf; nur selten bieten sie ein feingekörntes Aussehen dar, ohne Quer- oder Längsstreifung. Dagegen fällt auf, dass die Muskelkerne vermehrt sind und zwar öfters angeordnet zu langen Zeilen von stabförmigen oder rundlichen Kernen.

Im Querschnitt (cf. Figur 5) erkennt man, dass neben den interstitiellen Veränderungen auch Kontur und Kaliber der Muskelfasern andere geworden sind. Je mehr Bindegewebe sich zwischen die Fasern gedrängt hat, umso runder werden die Ecken ihres sonst polygonalen Konturs, sodass zuweilen kreisrunde Formen entstehen. Dass das Kaliber ein sehr wechselndes ist, beweisen Messungen an 50 Fasern (5 Gruppen von je 10, möglichst zwangslos gewählt). Diese Messsungen ergaben als Mittel ein Kaliber von 38 μ; die Extreme lagen bei 87 bezw. 12 μ; das Intervall beider ist somit etwas grösser als beim normalen Muskel [nach Erb (7) 20—80 μ]. Die Kaliberdifferenz fällt noch umsomehr auf, als öfters ganz dünne neben sehr dicken Fasern liegen, hauptsächlich an den bindegewebsreichen Stellen.

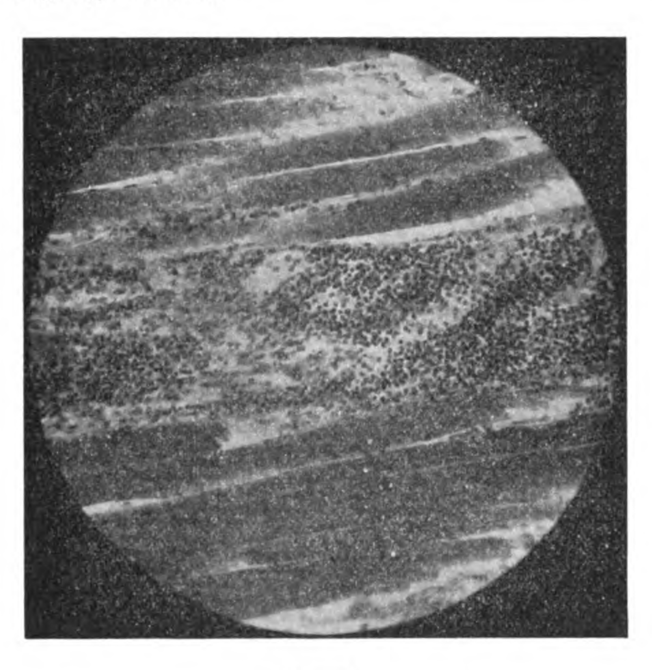
Die Gefässe haben normales Aussehen, und jedenfalls lassen sich keine Beziehungen der Rundzellen zu denselben feststellen.

Ziemlich ähnliche Verhältnisse bestehen im M. glutaeus maximus, wenn auch hier die Vermehrung des Bindegewebes, speziell des interfibrillären keine so hochgradige ist; dafür schiebt sich hier öfters schmales Fettgewebe zwischen die Muskelfasern hinein. Auch hier bildet das Zwischengewebe wieder den Aufenthaltsort von Lymphozyten, die teils diffus und dünn über den Muskel hingesät sind, teils kleinere rundliche Ansammlungen bilden. Sie können in die Muskelfasern eindringen und so eine Unterbrechung in deren Verlauf herbeiführen. Doch lässt sich die Querstreifung meist bis hart an den Herd verfolgen; überhaupt ist dieselbe nur an wenigen Fasern verschwunden und hat einem hyalinen Aussehen Platz gemacht mit stärkerem Hervortreten der Längsstreifung. Auch die übrigen Zeichen parenchymatöser Entzündung sind relativ wenig ausgeprägt, die Kernvermehrung ist nicht so reichlich und die Kernzeilen weniger häufig; immerhin werden einige spindelförmige Anschwellungen inmitten normaler Fasern gefunden. Der Faserkontur ist häufig etwas



abgerundet, das Kaliber bei oberflächlicher Betrachtung ziemlich gleichmässig. Bei der genauen Messung liegen allerdings die meisten Werte zwischen 19 und 44 μ. Daneben aber kommen hie und da gewaltig dicke Fasern zu Gesicht, deren Durchmesser bis 112 μ betragen kann, und andrerseits habe ich mehrere Male einen Wert von bloss 12 μ erhalten. Das Mittel liegt bei 33 μ.

An den Gefässen ist ausser einer leichten Verdickung der Adventitia an den grösseren Arterien nichts Abnormes zu konstatieren. Der vereinzelte Durchtritt einer Vene durch einen Infiltrationsherd kann auch hier nicht zu Gunsten einer genetischen Abhängigkeit des letzteren vom Blutgefäss ausgelegt werden.

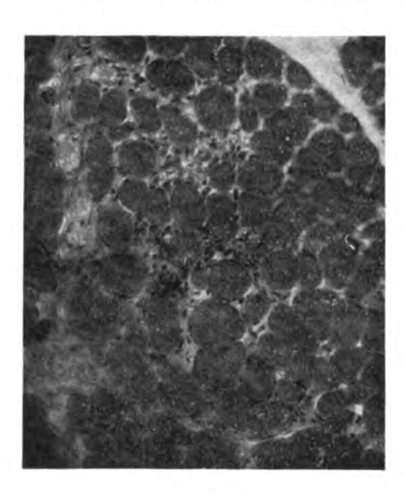


Figur 6.
M. rhomboideus. Vergr. wie bei Fig. 5.

Ein älteres Stadium dürfte wegen der reichlicheren Bindegewebsentwicklung der M. rhomboideus repräsentieren; daneben kommen freilich auch frische Prozesse vor. Das septale Bindegewebe ist grobfaserig und relativ zellarm; dafür finden sich in ihm stärkere Rundzellenanhäufungen als in dem feinen interfibrillären Gewebe. Einen solchen Infiltrationsherd zeigt Figur 6; einen Abszess darf man ihn nicht nennen, da noch ein Stroma vorhanden ist und eine Membran fehlt; an einer andern Stelle zieht eine Vene durch einen solchen Herd. In einem der Schnitte findet sich eine grössere Blutung in ein solches Bindegewebsseptum. Die Vermehrung des feinen interfibrillären Bindegewebes hat zur Folge, dass die einzelnen Muskelfasern auseinander gerückt werden und oft an Volumen verlieren resp. ihre Ecken abrunden; hier sind die Rundzellen nie mehr in grösseren

Aggregaten zu treffen, sondern bringen mehr eine diffuse, aber dünne Uebersäung des Muskels zustande (Figur 7). Die Muskelfasern selbst haben zum grössten Teil ihre Querstreifung behalten, und zwar auch in der nächsten Umgebung der grösseren Infiltrate; dagegen kann es vorkommen, dass die Querstreifung an einer Faser fehlt, die inmitten gesunder Fasern in grösserer Entfernung von Rundzellen verläuft; regelmässig sind dann auch die Kerne in ihr vermehrt und bilden schöne Zeilen. Das Kaliber schwankt innerhalb enger Grenzen (12 bezw. 68 μ) und der Durchschnitt beträgt 35 μ. Die Gefässe weisen keinen pathologischen Befund auf.

Ein älteres Stadium stellen ebenfalls die Veränderungen im M. triceps brachii dar, wo die Vermehrung des septalen Bindegewebes vorherrscht. Die Rundzellen durchsetzen hier mehr diffus das Bindegewebe, können aber auch dort, wo sie eine grössere Ansammlung bilden, durch eine

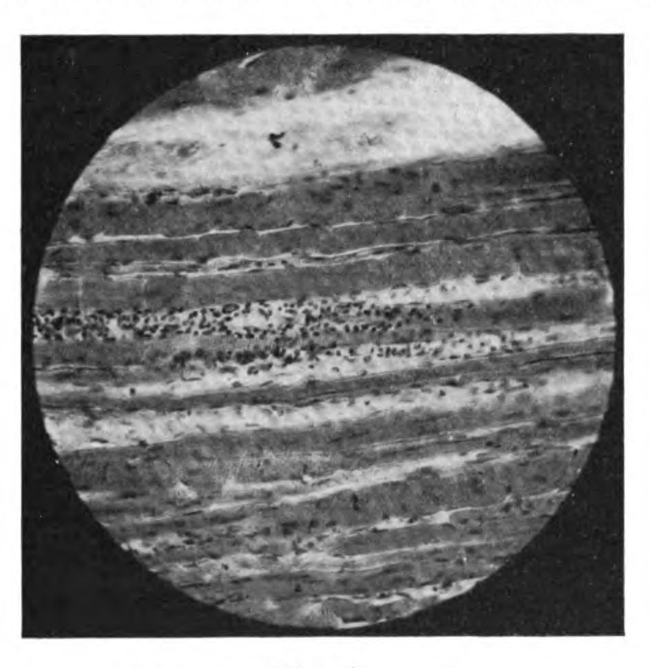


Figur 7.
M. rhomboideus. Vergr. wie bei Fig. 5.

Muskelfaser durchdringen und im nächsten Interfibrillärraum weiterwuchern. Ueberhaupt besteht in diesen Fällen mehr die Neigung zur Bildung von schmalen Infiltrationsketten zwischen den einzelnen Fasern als zur Formierung rundlicher Ansammlungen. Auffallend ist die geringe Beteiligung der Muskelfasern; ihre Querstreifung ist fast überall erhalten, wenn auch oft nur noch undeutlich; die Muskelkerne erscheinen nicht vermehrt und Kernzeilen werden nicht angetroffen. Das Mittel aus den 50 Kalibermessungen beträgt 47 μ, die Extreme liegen bei 15 bezw. 62 μ. An den Gefässen ist die Adventitia öfters etwas verdickt.

Etwas abweichend von den bisher gewonnenen Resultaten und nicht klar in seiner Deutung ist der Befund im M. subscapularis. Auch hier haben wir eine Vermehrung des Bindegewebes, die aber eigentlich nur das septale betrifft. Dasselbe zeichnet sich durch ordentlichen Kernreichtum aus und zwar bezieht er sich einerseits auf die länglichen

Bindegewebszellen und andererseits auf die Rundzellen. Oft ist es richtiges Fettgewebe, das die Muskelfasern auseinanderdrängt oder sich in den Bindegewebssepten etabliert hat. Neben einer diffusen Rundzellenüberschwemmung des Muskels sieht man auch schmale Infiltrationsbänder, die sich zwischen den Muskelfasern durchdrängen oder in sie eindringen (Figur 8). Die Muskelfasern selbst befinden sich zum grossen Teil nicht in einem normalen Zustand; denn wenn auch die Querstreifung wenig gelitten hat, so entsteht doch durch die Vermehrung der Muskelkerne ein unruhiges Bild, und zwar sind sowohl die länglichen randständigen als die rundlichen Binnenkerne vermehrt, was nicht von den Sarkolemmkernen gilt. Längere Kernzeilen (bis zu 17 Kernen) sind nicht allzuselten anzutreffen. Auch die hie und da vorkommenden kork-



Figur 8.
M. subcapularis. Vergr. wie bei Fig. 5.

zieherartigen Fasern inmitten von solchen mit normalem Verlauf spricht für eine Degeneration. Als dickste Faser habe ich eine solche von bloss 56 μ, als dünnste eine von 19 μ notiert; das Mittel der Messungen lag bei 35 μ. An den Gefässen konnte kein abnormer Befund erhoben werden.

Während wir in den erstbeschriebenen Muskeln überall das Bild der interstitiellen infiltrativen Myositis mit sekundärer Umschnürung des Muskelgewebes durch ein kernarmes faseriges Bindegewebe angetroffen hatten, erschweren im M. subscapularis zwei neue Momente die Beurteilung, erstens der relative Kernreichtum des interstitiellen Gewebes und zweitens die reichlichere Entwicklung des Fettgewebes. Diese beiden Befunde erinnern etwas an das Bild, das bei kongenitalen Muskeldefekten

in den noch erhaltenen Muskeln beschrieben worden ist, z. B. durch Bing (2). Und wenn man nun bedenkt, dass bei der Obduktion von den Cucullares keine Spur aufgefunden werden konnte, so drängt sich die Frage auf, ob hier wohl zwei Krankheitsbilder nebeneinander bestanden haben: ein kongenitaler Muskeldefekt mit Veränderungen in den benachbarten Muskeln und eine Myositis interstitialis. Eine Entscheidung wage ich nicht zu fällen.

Damit wäre die Untersuchung der Muskulatur beendet und wir wenden uns nun der Haut zu. Die beiden exzidierten Stückchen aus der Haut oberhalb des rechten Olekranons und oberhalb des Condylus internus femoris sinistri liessen, schon nach der makroskopischen Besichtigung zu schliessen, keine hochgradigen mikroskopischen Veränderungen erwarten. Die Haut war dünn und trocken, zeigte aber keineswegs das Bild derjenigen an den Fingern, wie sie früher geschildert worden ist. Im Schnitt tritt nun eine Atrophie der Epidermis zu Tage und ausserdem lassen sich stellenweise perivaskuläre Rundzelleninfiltrate auffinden, vorzugsweise in der Subkutis, seltener im Korium. In der aus der Gegend des Kniegelenks entnommenen Hautprobe sind diese Veränderungen weniger ausgesprochen als in der vom Ellenbogen stammenden Haut.

Ausser den beiden erwähnten Proben war nun noch eine weitere Hautpartie zur Untersuchung gewonnen worden im Zusammenhang mit der weggemeisselten Spina iliaca anterior superior, jene Stelle, wo sich früher Kalkkrümelchen aus einer Fistel entleert hatten, wo auch jetzt noch die Haut narbig und borkig aussah. Da die Borken bei der Konservierung verloren gegangen sind, so sieht die Haut im Schnitt teils narbig, teils ulzerös verändert aus. Das Epithel fehlt vollkommen. An die Stelle desselben ist ein teilweise an Rundzellen reiches narbiges Bindegewebe getreten, in welches unregelmässige Balken, Nadeln und Klumpen von Kalk eingelagert sind, die sich mit Hämatoxylin intensiv blau färben. Das Bindegewebe besteht zum Teil aus faserigen, dicht aneinanderliegenden, welligen Zügen, zum Teil enthält es zahlreiche junge Bindegewebszellen und Rundzellenhaufen, zwischen welchen einzelne Kalksplitter liegen. Die Rundzellen treten in besonders dichter Anordnung in den oberflächlichen Partien auf. Dort finden sich auch schlecht färbbare, zerfallene Gewebsstellen. Die Gefässe, besonders die Arterien der tieferen Schichten sind in ihrer Wand enorm verdickt und von gut begrenzten dichten Rundzellenhaufen umhüllt. Die Umhüllung der Kalkablagerungen wird von vorwiegend narbigem Gewebe besorgt, sodass man öfters den Eindruck von richtigen Kapseln erhält. Im Korium der der geschilderten narbig-ulzerösen Stelle benachbarten Haut findet sich in der subpapillären Schicht reichlich braunes scholliges Pigment.

Wenn wir nun an denselben Schnitten durch Haut und Knochen der Spina iliaca in die tiefern Schichten eindringen, so stossen wir gleich



unter der Kutis auf Sehnen- und spärlicheres Muskelgewebe in der Längs- und Querrichtung getroffen und überall stossen wir auf die schon bei den Muskeln beschriebenen Rundzellenhaufen und die uns aus der darüberliegenden Haut schon bekannten Kalkkonkremente. Die äussere Schichte des Periosts ist ordentlich mächtig entwickelt, eher zellarm und enthält zwischen den Bindegewebsmaschen massenhafte kleine blaue Körnchen und feinste etwas gekrümmte strichförmige Gebilde von derselben intensiv blauen Farbe, ohne Zweifel quer- oder längsgetroffene verkalkte elastische Fasern. Massigere Verkalkungsherde finden sich nur in der Periostregion, die der stärksten Prominenz der Spina entspricht, als strich- und stabförmige Gebilde. Rundzellenherde sind in der ganzen äussern Schicht des Periosts nur in geringer Zahl anzutreffen. Die innere Schicht des Periosts zeigt in den nach innen und aussen von der Kuppe des Knochens abfallenden Teilen eine typische Periostitis ossificans, d. h. feine neugebildete Knochenbälkchen und im Gewebe Rundzellenherdchen. Gegen die Kuppe des Knochens zu verschwindet diese innere Periostschicht sozusagen vollständig und an ihre Stelle tritt eine breite Knorpelzone mit Verkalkungsprozessen, die um viele Knorpelkapseln dunkel gefärbte Säume bilden. Inmitten dieser Knorpelzone hat sich das Gewebe der Fibroelastika in einigen kleinen Inseln erhalten. Gerade hier unter dieser Knorpelzone ist von Knochengewebe nur noch sehr wenig zu sehen, sodass das Mark stellenweise direkt mit dem Knorpel in Berührung tritt oder nur noch durch eine feine Knochenlamelle von ihm getrennt ist. Die Knorpelzone überzieht übrigens nicht die ganze Länge der untersuchten Knochenkante; an einer Stelle ist statt der fehlenden Knorpelschicht die Knochensubstanz breiter, aber stark usuriert und unregelmässig gewuchert; die sehr zellreiche, zum Teil auch mit Rundzellen durchsetzte Fibroelastika senkt sich in alle Gruben ein und führt erweiterte Gefässe; die äussere Periostschicht ist an jener Stelle nicht verändert. In den von der Kuppe abfallenden Partien zeigt der Knochen normalen Bau, abgesehen von der bereits erwähnten Knochenneubildung im Periost. Im Knochenmark lässt sich ausser einem mässigen Reichtum an Lymphozyten kein abnormer Befund erheben.

Nach den bisher geschilderten Verhältnissen fördert die Untersuchung des die feinen fühlbaren Kalkkonkremente enthaltenden Stückchens aus dem Fettgewebe über dem Sakrum nicht viel Neues zu Tage. Die Fetttr äubchen sind von dicken Bindegewebszügen umschlossen, in denen massenhaft mit Hämatoxylin dunkelblau gefärbter Kalk abgelagert ist, teils als dicke unförmliche Stäbe, teils als feine Körnchen, dann wieder als mehr oder weniger runde Kugeln oder als schmale bandförmige blassere Gebilde, die sehr brüchig aussehen, oft auch durch Bruchlinien unterbrochen sind und meist gerade, seltener gebogen verlaufen; in ihrer Grösse variieren diese schmalen starren Bänder ziemlich beträchtlich; es dürfte sich um verkalkte elastische



Fasern handeln. In der Umgebung der grösseren Kalkdepots liegen einzelne Riesenzellen mit sehr verschiedener Kernzahl und nur spärliche Rundzellen. In grösseren Ansammlungen treffen wir die letzteren dagegen sonst in dem die Fetträubchen umgebenden Bindegewebe und zum Teil noch in den feinen Maschen des Fettgewebes.

Ein gewisses Interesse beanspruchte bei den bisher erhobenen Befunden nun auch der Zustand der peripheren Nerven, nachdem, wie schon früher betont worden ist, im Zentralnervensystem keine Veränderungen hatten nachgewiesen werden können. Eine systematische Untersuchung war freilich nicht möglich, da ich bei der Sektion bloss einige Stückchen aus dem rechten Plexus brachialis und aus dem linken N. femoralis exzidiert und nach Weigertscher Beizung in Zelloidin eingebettet hatte. Bei der Markscheidenfärbung zeigt sich nun, dass die Markscheiden öfters nicht mehr intakt sind; wir finden bereits Varikositäten und beginnenden Zerfall, aber noch keinen Schwund. Im inter- und perineuralen Bindegewebe liegen ähnliche Rundzelleninfiltrate wie wir sie schon in Haut und Muskeln zu erwähnen Gelegenheit gehabt haben.

Es lag nun nahe, auch die innern Organe auf infiltrative Prozesse zu durchmustern; ein positives Resultat wurde aber nur im Herzen, sowie in der glatten Muskulatur von Blase und Uterus erzielt.

In der Wand des rechten Ventrikels fällt eine ziemlich reichliche Bindegewebsentwicklung, auch in feinern Zügen zwischen den einzelnen Muskelfaserbündeln, auf. Im subepikardialen Fettgewebe liegen reichliche, aber eher feinverteilte Rundzellen, die nirgends massigere Herde bilden und auch keine nähere Beziehung zu den Blutgefässen zeigen. Die Rundzellen dringen mit dem Fett- und Bindegewebe hie und da in die Tiefe der Muskulatur ein, aber nur die gröberen Züge begleitend. Die grösseren Gefässe zeichnen sich durch eine beträchtliche Dicke der Muskularis und Adventitia aus, was aber bei den fehlenden Intimaveränderungen nach den Untersuchungen von Jores (11) und Hallenberger (9) nicht zu weitergehenden Schlüssen die Berechtigung gibt.

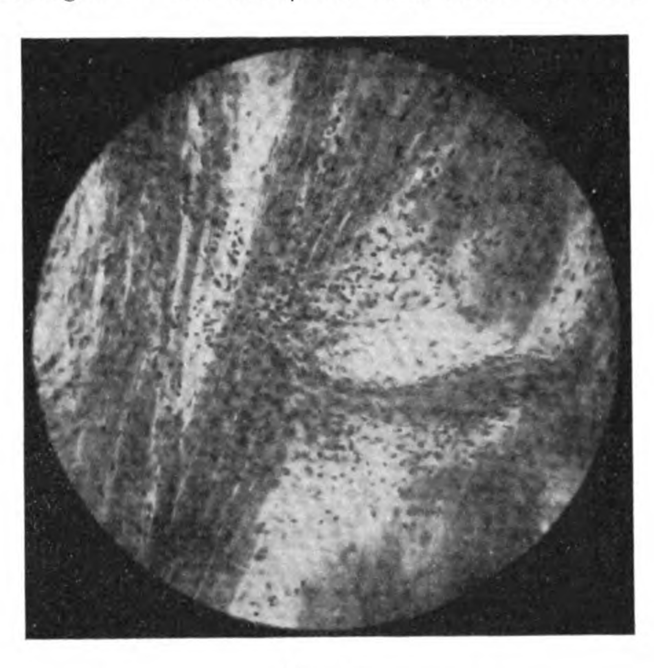
In der Wand des linken Ventrikels umgreift das Bindegewebe nicht in so feiner Verteilung die einzelnen Muskelfaserbündel wie in derjenigen der rechten Kammer; sondern es ist mehr in gröberen Zügen angeordnet. Auch die Rundzellenanordnung, die übrigens wenig reichlich sich findet, ist eine andere als in der rechten Herzhälfte. Das subepikardiale Fettgewebe ist nämlich frei von Infiltration; dafür treffen wir die Rundzellen im Muskel selbst, an einzelnen Stellen in dünner perivaskulärer Anordnung oder auch unabhängig von den Gefässen in dünnen Zügen das Bindegewebe begleitend, an andern Stellen das Muskelgewebe selbst diffus übersäend (Figur 9). Von den Gefässen gilt das schon beim rechten Ventrikel Gesagte.

Eine mühsamere Arbeit war das Aufsuchen von Rundzellenansammlungen in der Muskulatur der Harnblase und des Uterus; in der



ersteren präsentierten sie sich etwas häufiger als in der letzteren, bei beiden aber nur als ganz dünne perivaskuläre Infiltrationen. Nur einmal, und zwar in der Muskularis der Harnblase fand sich ein etwas dichterer Rundzellenherd, von einer Bindegewebsmembran abgekapselt, in deren Innerem ausserdem, etwas exzentrisch gelagert, eine Vene sichtbar wurde.

Wenn wir das geschilderte vielgestaltige Krankheitsbild in seinen Hauptsymptomen noch einmal rekapitulieren wollen, so handelt es sich um eine in jugendlichem Alter aufgetretene Atrophie der Skelettmuskulatur mit konsekutiven Sehnenkontrakturen; gleichzeitig entwickelten sich Veränderungen in der Haut, die nach ihrem Aussehen vor allem



Figur 9.
Linker Ventrikel. Vergr. wie bei Fig. 5.

im Gesicht und an den Händen als Sklerodermie, speziell Sklerodaktylie und „masque sclérodermique" angesprochen werden dürfen. Dass Haut- und Muskelveränderungen eine einheitliche Erkrankung darstellen, beweist uns der histologische Befund, indem bei beiden neben einer Atrophie des Parenchyms bezw. der Hautschichten interstitielle Prozesse prädominieren, die durch Rundzelleninfiltrationen und Bindegewebsproduktion charakterisiert sind. Wenn auch die Schnitte von den exzidierten Hautstückchen nicht das in letzter Zeit besonders von Thibièrge (22), v. Notthafft (18), Cassirer (4) u. a. Autoren beschriebene Bild und hauptsächlich nicht die typischen Gefässveränderungen in voller Ausbildung erkennen liessen, so muss man eben berücksichtigen, dass gerade die in ausgesprochenster Weise erkrankten Hautpartien aus äussern Gründen nicht

der Untersuchung zugänglich waren. Ein annähernder Begriff kann wenigstens durch die Betrachtung der Photographien und der Tafel gewonnen werden. Es handelte sich um eine langsam und vollkommen schmerzlos entstandene progressive Sklerodermie, bei der in der Anamnese nichts erwähnt wird, was auf ein prodromales „Stadium oedematosum", auf urtikarielle und andere Eruptionen hinwiese. Die Eltern haben überhaupt der sich bei ihrem Kinde ausbildenden Hautveränderung gar keine Aufmerksamkeit geschenkt, ebensowenig wie auch über die Art und die Zeit des Eintretens des Muskelschwunds etwas Genaueres zu eruieren war. Immerhin scheint es sich nicht um die von Butz (3) als „allgemeine angeborene Muskelhypoplasie" beschriebene Affektion zu handeln; denn wenn auch eine gewisse Aehnlichkeit beider Krankheitsbilder besteht, so darf man bei unserer Patientin eine kongenitale Entstehung wohl sicher ausschliessen.

Gegen eine chronische spinale oder neuritische Amyotrophie sprach das Fehlen der elektrischen Entartungsreaktion und der fibrillären Zuckungen, sowie das Erhaltenbleiben der Sehnenreflexe die wiederum für eine amyotrophische Lateralsklerose zu wenig lebhaft waren und nicht mit Spasmen einhergingen. Auch zum Bild der Erbschen Muskeldystrophie passte unser Krankheitsfall nicht; es waren nicht bestimmte Muskeln normal entwickelt und besonders waren die bei der genannten Krankheit sonst meist freibleibenden Mm. supra- und infraspinati, deltoidei, sowie die kleinen Hand- und Fingermuskeln von dem Schwund nicht verschont geblieben; Pseudohypertrophien hatten sich nicht eingestellt; es fehlte die typische Lordose und die eigentümliche Art des an sich Heraufkletterns beim Verlassen der horizontalen Körperlage.

Es galt also in Anbetracht der bei unserer Patientin gleichzeitig bestehenden Hautaffektion die Literatur zu durchsuchen nach den Fällen von sogenannter Dermatomyositis und von Muskelatrophie bei Sklerodermie. Bei dem schleichenden schmerzlosen Beginn konnte man von der Diagnose einer akuten Dermatomyositis von vornherein absehen; dagegen ist eine gewisse Aehnlichkeit, wenigstens in den Muskelerscheinungen, unverkennbar mit einem von Schultze (21) beschriebenen Fall von Dermatomyositis chronica mit Ausgang in Muskelatrophie bei einem 3jährigen Knaben.

Die Krankheit begann bei demselben allmählich etwa $^1/_2$ Jahr vor dem Spitaleintritt mit einer gewissen Schwäche und Empfindlichkeit der Beine, so dass z. B. der Druck der Bettdecke nicht ertragen werden konnte; der Zustand steigerte sich bis zu vollständigem Verlust der Gehfähigkeit. Die Hände blieben brauchbar; doch konnten schwere Gegenstände nicht mehr festgehalten werden. Selbständiges Aufrichten im Bett und aktives Erheben des Kopfes wurden unmöglich. Gleich im Beginn der Erkrankung war eine Schwellung im Gesicht und an den Füssen aufgetreten; seit einiger Zeit besteht ein juckender Ausschlag an Armen und Beinen. Beim Aufnahmestatus wurde festgestellt: keine Zeichen von Rhachitis, Muskulatur durchweg atrophisch. Auf der ganzen Haut ein trockenes, schuppendes Ekzem; keine deutlichen Oedeme.

Innere Organe: ohne Besonderheiten. Kind befindet sich in passiver Rückenlage; beim Aufrichten fällt der Kopf nach hinten über; ist er passiv gehoben, so kann er aktiv gesenkt werden; aktive Seitenbewegungen gelingen dagegen sehr schlecht. Die Bewegungen der Arme und Beine sind aktiv möglich; nur können die Unterschenkel nicht vollständig aktiv gestreckt und die Füsse rechtwinklig dorsalflektiert werden; stärkere passive Bewegungsversuche derselben sind schmerzhaft. Gehen und Stehen unmöglich. Reflexe normal. Im Laufe der weiteren Beobachtung mehrere Male Wiederauftreten des Oedems an Händen und Füssen; auch das Ekzem war meist vorhanden, wechselte aber den Ort. Die faradische Erregbarkeit der Muskeln der Beine fand sich etwas herabgesetzt, die galvanische normal, an Armen und Gesicht normale Verhältnisse. 1 Jahr später wurde der Knabe wieder ins Spital aufgenommen und bot damals nun das Bild einer allgemeinen gleichmässig ausgeprägten starken Muskelabmagerung ohne irgendwelche Pseudo- oder wahre Hypertrophie dar; die Haut war nirgends mehr ödematös und überall gut abhebbar. Aktives Stehen und Gehen war zwar unmöglich; doch konnten alle Muskeln willkürlich innerviert werden, wenn auch mit geringer Kraft. Die Dorsalflexion der Füsse gelang nur bis zum rechten Winkel, eine vollständige Streckung der Kniee war nicht möglich, die Abduktion der Oberschenkel eingeschränkt. Das Aufsetzen geschah mit Hülfe der Arme. Elektrische Erregbarkeit, Sensibilität, Reflexe normal.

Die Aehnlichkeit von Schultzes Beobachtung mit unserer Patientin wird noch frappanter durch den histologischen Befund in einer Probeexzision aus dem M. gastrocnemius: die Muskelfasern sind eher dünner als normal; in umschriebenen Bezirken interstitielle Zellwucherungen, besonders um einzelne Gefässe und zwischen einigen Muskelbündeln und -fasern; auch das Bindegewebe ist stellenweise verdickt und mit Kernen durchsetzt.

Wenn nun auch der makroskopische und mikroskopische Befund an den Muskeln für eine Zusammengehörigkeit beider Fälle spricht, so sind doch die beiden Hautaffektionen schwer von einem Gesichtspunkt aus zu behandeln. Bei Schultze ziemlich flüchtige Oedeme und schuppende trockene Ekzeme, bei unserer Patientin eine typische Sklerodermie. Es musste also untersucht werden, ob die bei Sklerodermie beschriebenen Muskelaffektionen genügende Vergleichspunkte darbieten.

Die Zahl der Beobachtungen ist eine grosse und die Resultate sehr verschiedenartige; doch sind in den letzten 12 Jahren ausführliche Zusammenfassungen erschienen, die einen ordentlichen Ueberblick über die reichhaltige Literatur[1]) gestatten: In der deutschen Literatur durch Lewin-Heller (14) und v. Notthafft (18), in der französischen durch Thibièrge (22) und Petges et Cléjat (19), in der englischen noch vor kurzem durch Nixon (16). Eine eingehendere Darlegung dieser Verhältnisse kann deshalb mit einem Hinweis auf die genannte Literatur unterbleiben, und ich kann mich auf eine kurze Anführung einzelner Typen beschränken.

1) Unter den älteren Arbeiten über Sklerodermie mit Muskelatrophie mögen noch erwähnt sein, da sie eine reichhaltige Kasuistik bringen: 1. Die „Thèse" von E. Bouttier: „De la sclérodermie". Paris. Steinheil 1886. 2. M. Dinkler: „Zur Lehre von der Sklerodermie". Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 48. S. 514.



Der unter einer sklerodermatischen Hautpartie liegende Muskel erkrankt mit; er wird sklerotisch oder atrophisch. Es kann sich dabei nach Cassirer (4) um ein Uebergreifen des Prozesses in der Haut auf den Muskel handeln; der Muskelschwund kann aber ebensogut die Folge der Inaktivität oder einer Ernährungsstörung sein, welche durch die Hautatrophie bedingt wird.

Häufiger aber scheinen Fälle zu sein, wo bei einer Sklerodermie entfernter gelegene Muskeln erkranken und man also direkt den Eindruck gewinnt, dass beiden Erkrankungen eine gemeinsame Actiologie zukomme. Eine instruktive Beobachtung schildert Nixon (16):

13jähriges, sonst gesundes Mädchen. 18 Monate vor der ersten ärztlichen Untersuchung hatten sich schmerzhafte, dicke, steife Glanzhautflecke an der rechten Schulter und der Streckseite des Oberarms ziemlich rasch gebildet, waren dann längere Zeit stationär geblieben und schliesslich wieder verschwunden, nur ein wächsernes Aussehen der Haut zurücklassend. 3 Monate später trat ein kleinerer, aber sonst identischer Fleck in der Gegend des Scarpaschen Dreiecks auf, und zur Zeit der ersten Beobachtung durch den Autor entwickelte sich eine Verdickung der Haut an der Innenseite des linken Knies. Schon 2 Monate nach dem Beginn der Erkrankung war die rechte Hand dünner als die linke, und der Mittelfinger, obgleich frei in den Gelenken beweglich, konnte nicht mehr vollständig gestreckt werden, ausser wenn die Hand gebeugt wurde; die rohe Kraft und der Umfang der Vorderarmmuskulatur blieb normal, die Bewegungen der andern Finger ebenfalls. Einzig beim Versuch, den Mittelfinger vollständig zu strecken, trat jedesmal die Sehne des M. flexor sublimis stark hervor und setzte der Streckung ein Hindernis entgegen. Nixon bemerkt zu dieser Erscheinung folgendes: Es handelte sich nicht um Veränderungen der Sehnenscheide oder Faszie, ähnlich der Dupuytrenschen Kontraktur, und nicht um eine richtige primäre Muskelatrophie, da die elektrische Erregbarkeit normal blieb; auch nicht um eine spastische Kontraktion des M. flexor sublimis oder um eine mangelnde Kraft des Extensors. Es scheint vielmehr eine primäre Verkürzung von Muskel und Sehne zu sein.

Solche Sehnenkontrakturen sind noch zu verschiedenen Malen beschrieben worden, namentlich auch in einer dritten Gruppe von Fällen, wo neben einer generalisierten Sklerodermie eine generalisierte Muskelatrophie bestanden hatte. Hierher gehört z. B. ein im Jahre 1903 von Nixon (16) beschriebener Fall, wo bei einem Schuhmacher sich nach längeren prodromalen Schmerzen und sich steigerndem Schwächegefühl eine generalisierte Sklerodermie entwickelte. Dabei bestand Atrophie der Körpermuskulatur und deutliche Kontraktur einzelner Muskeln, besonders des Bizeps, „welcher sich wie eine gespannte Saite anfühlte, nicht dicker als der kleine Finger, unter normal elastischer Haut liegend, die sich leicht von dem unterliegenden Muskel abheben liess.“ Noch hochgradiger scheint die Muskel- und Hautatrophie gewesen zu sein bei der im letzten Jahr von Petges und Cléjat (19) beschriebenen Patientin, bei der allerdings daneben noch eine kavernöse Lungenphthise bestanden hatte.

Besonders gewichtig fällt gegen die Annahme einer sekundären Muskelerkrankung im Anschluss an die Sklerodermie ein Fall von



Elliott (6) in die Wagschale, bei dem 5 Jahre vor Ausbruch der Sklerodermie bereits amyotrophische Veränderungen konstatiert worden waren.

Ein Zusammenhang zwischen der Erkrankung der Haut und der Muskeln darf aber nur dann angenommen werden, wenn auch histologisch eine gewisse Uebereinstimmung besteht. In groben Umrissen sind die Charakteristika der sklerodermatischen Haut nach der Schildederung von Ehrmann und Fick (5) folgende:

Die Epidermis ist bald verdickt, bald verdünnt, was wohl je nach dem Stadium verschieden sein wird. Die Kutis weist im „stadium oedematosum" eine Hypertrophie der kollagenen Bündel auf, wobei die Zahl der fixen Bindegewebszellen scheinbar vermindert ist; die Bindegewebsbündel sind eigentümlich verfilzt, stellenweise hyalin degeneriert. In manchen Fällen sind diese Verfilzungen auch an den Bindegewebsbalken und Septis der Subkutis zu beobachten, wo dann konsekutiv Schwund des Fettgewebes eintritt. Die elastischen Fasern wurden bald vermehrt, bald vermindert gefunden. Mit grosser Regelmässigkeit zeigen sich Veränderungen an den Gefässen, einerseits Erweiterung, andrerseits aber auch Verengerung bis fast vollkommener Verschluss dadurch, dass von der Intima und Media eine Bindegewebshyperplasie ausgeht, sowie auch dadurch, dass das Endothel in Wucherung gerät. Man hat auch beobachtet, dass die Media sich in der Richtung nach dem Gefässlumen hin verdickt, die Elastica interna zersprengt, die Intima ins Lumen vortreibt, oder es zeigt die Intima allein Wucherungserscheinungen. Perivaskulär findet man ein geringes Infiltrat. Der Schlusseffekt ist immer ein Schwund der Blutgefässe, verbunden mit einem Schwund aller anderen Gewebskomponenten. Eine Uebereinstimmung in den Befunden herrscht übrigens nach Ehrmann bei den verschiedenen Autoren nicht, und Cassirer (4) gibt speziell für die Gefässerkrankung an, dass sie nicht immer der Sklerodermie parallel gehe; oft finde sich das eine ohne das andere.

Ebenso divergent sind die Angaben über die Histologie der erkrankten Muskeln. Bald wurde bloss eine fibröse Perimyositis und eine Verdickung der intermuskulären Septen mit einfacher Atrophie der Muskelfasern beobachtet [Westphal (23), Goldschmidt (8) u. A.], bald eine richtige Myositis fibrosa, dann auch meist vergesellschaftet mit stärkeren Veränderungen an den Muskelfasern: Atrophie, stellenweise Verlust der Querstreifung, Vermehrung der Muskelkerne, neben atrophischen auch hypertrophische Fasern [Schultz (20), Petges et Cléjat (19), Nixon (16), Cassirer (4)]. Petges und Cléjat sprechen geradezu von einer „Cirrhose musculaire", welche die Muskelfasern umschnürt und zum Untergang bringt. Häufig sind auch die bei der Haut beschriebenen Gefässveränderungen und perivaskulären Infiltrate.

Die abweichenden Resultate dürften wohl, ebenso wie bei der Haut, auch bei den Muskeln zurückzuführen sein auf die Verschiedenheit der untersuchten Stadien. Immerhin scheint es sich an beiden Orten um eine chronische, infiltrierende und sekundär indurierende Entzündung zu handeln, die eine allgemeine Atrophie herbeiführt.

Ein helleres Licht wurde aber endlich auf die Pathogenese der Sklerodermie und der mit ihr vereinigten Muskelaffektionen geworfen durch die mikroskopische Untersuchung der inneren Organe. Wolters (26),



v. Notthafft (18) und andere Autoren fanden ähnliche interstitielle Prozesse in der Lunge, Leber, Nieren, Milz, Lymphdrüsen, Schilddrüse, Herzmuskel, Knochen, Gehirn und Rückenmark, sowie in den peripheren Nerven [Lagrange (12)], und als weitere Illustration reiht sich nun der von uns beobachtete Fall an. Erkrankt war bei demselben die Haut, die quergestreifte Skelettmuskulatur, das Herz, die glatten Muskeln der Harnblase und des Uterus, die Nerven, während in den übrigen inneren Organen und im Zentralnervensystem keine pathologischen Veränderungen aufgefunden werden konnten. Es hat den Anschein, als ob das Primäre eine Neigung zu Rundzelleninfiltrationen in den genannten Geweben gewesen war, oft nur perivaskulär, wie z. B. in der Haut und den glatten Muskeln, oft aber auch ganz unabhängig von den Gefässen, wie uns die Untersuchung der quergestreiften Muskeln lehrt. Hand in Hand mit diesen Rundzellenansammlungen ging eine Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes, die namentlich in den Muskeln so stark wurde, dass auch das Parenchym in Mitleidenschaft gezogen wurde in Form von Atrophierung der Fasern, neben einigen hypertrophischen Fibrillen, und von einer gewaltigen Vermehrung der Muskelkerne.

Angesichts dieser Tatsachen ist der Eindruck einer Allgemeinerkrankung als Ursache für die genannten Fälle unabweisbar; freilich ist man bis jetzt, wie v. Notthafft (18) ausführlich darlegt, über das auslösende Moment noch vollständig im Unklaren: Die Annahme einer primären Gefässerkrankung passt nicht für alle Fälle und zudem ist dieselbe auch sonst kaum gerechtfertigt, da die Arteriosklerose, deren anatomisches Substrat ähnliche Veränderungen sind, gar keinen Zusammenhang mit Sklerodermie zeigt. Auch einen nervösen Ursprung oder ein infektiöses Agens anzunehmen, ist nach v. Notthafft nicht mehr als eine unsichere Hypothese.

Nun haben wir aber in der bisherigen Besprechung unseres Falles eine wichtige Erscheinung vollständig ausser Acht gelassen, die denselben in Verbindung mit den bereits erörterten Symptomen zu einem ausserordentlich eigenartigen stempeln dürfte. In der Umgebung der Knie- und Hüftgelenke hat uns das Röntgenbild reichliche Kalkablagerungen gezeigt, wahrscheinlich in den Sehnen sitzend, und im Laufe der klinischen Beobachtung haben wir Gelegenheit gehabt, den aus aufbrechenden Fisteln sich entleerenden Kalk als Kalziumkarbonat zu agnoszieren. Verkalkungen in Muskeln und Sehnen, sowie in der Haut sind zwar schon zu wiederholten Malen beschrieben worden und ich möchte mich deshalb begnügen, auf die Literaturzusammenstellungen von Wildbolz (25), Lewandowsky (13) und Neuwirth (17) hinzuweisen, die alle über einschlägige Fälle berichten. Neu ist nur die Kombination einer allgemeinen Myositis interstitialis mit Verkalkungen in den Sehnen einzelner von den atrophischen Muskeln.



Allerdings sind die von Jeanne (10) und Milian (15) beschriebenen Fälle in ihrem klinischen Bilde dem unserigen sehr ähnlich; doch fehlt eine Beschreibung des histologischen Bildes der Muskeln.

Der Patient von Jeanne ist ein 26jähriger Schäfer mit einer vorgeschrittenen Atrophie der Muskulatur und einer beträchtlichen Schwerbeweglichkeit der Glieder. Mit 19 Jahren war ein Abszess am linken Bein aufgetreten, aus dem sich Eiter, vermischt mit kleinen Steinchen, entleerte, und der dann spontan vernarbte. Zirka 6 Monate später bildeten sich gleiche Abszesse am rechten Bein, den Armen und Hüften aus. Beim Spitaleintritt liessen sich die zu konstatierenden Hautaffektionen in 3 Typen sondern: Konkretionen, Ulzerationen oder Fisteln, Narben. Sie repräsentierten die verschiedenen Stadien ein und desselben Prozesses, indem zuerst harte, schmerzlose Tumoren unter der unveränderten Haut zu fühlen waren, die allmählich gegen die Oberfläche hin rückten und schliesslich durch die verdünnte Haut unter Bildung von Fisteln oder Geschwüren durchbrachen; daran schloss sich die Vernarbung an. Die Muskelatrophie erreichte einen exzessiven Grad am Biceps brachii, am Deltoideus, am Thenar und Hypothenar. Die Haut an der Dorsalseite der Finger schildert Jeanne als glatt, dünn, atrophisch, hellviolett. Die Aehnlichkeit mit unserem Fall ist evident in allen seinen Hauptsymptomen; doch unterliess es der Verfasser in seinem Obduktionsbericht, einen Muskelbefund anzugeben.

Dasselbe gilt leider von den Fällen, die Milian aus der französischen Literatur und aus eigener Beobachtung anführt [zit. bei Lewandowsky (13)]; die Schilderung des Krankheitsbildes ist im übrigen dem von Jeanne mitgeteilten sehr ähnlich.

Klarer wird freilich die Pathogenese des beschriebenen Krankheitsfalles durch die Berücksichtigung der Kalkablagerungen nicht. Man könnte sich mit Aschoff (1) vorstellen, dass als das primäre Leiden die entzündliche Erkrankung der Muskeln und der Haut anzusprechen sei und dass dabei bestimmte Eiweisskörper gebildet werden, welche eine besondere Affinität zum Kalk besitzen und dessen Ablagerung bedingen. Aschoff erinnert zum Vergleich an den Vorgang bei der Blut- und Milchgerinnung, an die Verkalkungstendenz des bei der Koagulationsnekrose der Nierenepithelien entstandenen Fibrins, des abgestorbenen Eiters, des tuberkulösen Käses. Die nahen Beziehungen des Hyalins und Kolloids zum Fibrin machen es ihm verständlich, dass auch bei diesen Entartungen Kalkablagerungen zustande kommen können. Natürlich könnte man auch annehmen, dass neben der Haut- und Muskelerkrankung eine Störung im Kalkstoffwechsel bestanden hatte (ein Stoffwechselversuch wurde leider unterlassen), einhergehend mit einer Kalküberladung des Bluts, sodass dann in den durch die Entzündung geschwächten Geweben der Kalk zur Ablagerung kam.

Wenn wir nun noch einmal das ganze Krankheitsbild betrachten, so liesse sich als Grundursache desselben entweder eine noch unklare Störung im Stoffwechsel oder eine ebenfalls noch sehr dunkle chronische Infektion annehmen. Was die letztere Annahme betrifft, so ist schon von einigen Autoren, z. B. von Wolters (26) und von Nixon (16) auf die Aehnlichkeit der sklerodermatischen mit den „rheumatischen" Er-

krankungen hingewiesen worden. Dann freilich erschiene auch die Bildung der Kalkherde weniger auffallend, wenn wir uns an die öfters zu Verkalkung neigenden Knoten erinnern, die hie und da beim akuten und chronischen Rheumatismus, z. B. von Wick (24) beschrieben worden sind.

Das Ergebnis der klinischen und anatomischen Untersuchung des geschilderten Krankheitsfalles lässt sich folgendermassen zusammenfassen:

Bei einem 13jährigen Mädchen hat sich im Laufe der Jahre eine allgemeine Atrophie der gesamten Skelettmuskulatur verbunden mit schmerzlosen sklerodermatischen Veränderungen an Händen und Gesicht ausgebildet. Während des Fortschreitens der Krankheit brechen Geschwüre und Fisteln auf, aus denen sich einige Male kohlensaurer Kalk entleert. Derselbe stammt aus Depots, die sich vorzugsweise in den Sehneninsertionen oder um dieselben herum gebildet haben. In den späteren Stadien der Krankheit treten Sehnenkontrakturen, vor allem an den Knieen und Ellenbogen auf und der Tod erfolgt schliesslich in hochgradiger Kachexie.

Das anatomische Substrat des Leidens besteht in der Haut in einer mässigen Atrophie und Rundzelleninfiltration um einzelne Gefässe; in der quergestreiften Muskulatur in zahlreichen Rundzellenherden und beträchtlicher Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes, wobei die Muskelfasern atrophieren. Ausserdem finden sich spärliche Infiltrate, häufig perivaskulär, in der Muskulatur des Herzens, der Harnblase, des Uterus, während die übrigen inneren Organe, sowie das Zentralnervensystem intakt bleiben. In den peripheren Nerven haben sich neben interstitiellen Prozessen auch geringgradige parenchymatöse etabliert.

Die Krankheit dürfte in ihrer Aetiologie den chronisch-rheumatischen Affektionen nahestehen.

Herr Privatdozent Dr. Robert Bing bin ich für die liebenswürdige Unterstützung bei der Beurteilung der Photographierung der Muskelpräparate, Herrn Dr. Bruno Bloch für die freundliche Begutachtung der Hautschnitte zu grossem Dank verpflichtet.

Literatur.

1. Aschoff, Kapitel über „Verkalkung" in Lubarsch und Ostertag. 1902. III. S. 579. — 2. Bing, Ueber angeborene Muskeldefekte. Virchows Archiv. Bd. 170. 1902. S. 175. — 3. Butz, Allgemeine angeborene Muskelhypoplasie. Inaug.-Diss. München 1898. — 4. Cassirer, Die vasomotorisch-trophischen Neurosen. Berlin 1901. Kapitel über „Sklerodermie". S. 363. — 5. Ehrmann u. Fick, Kompendium der speziellen Histopathologie der Haut. Wien 1906 bei Hölder. S. 97. — 6. Elliott, Journal of cutaneous diseases. May 1897. S. 199. (Zit. aus Nixon). — 7. Erb, W.,



Die Thomsensche Krankheit (Myotonia congenita). Leipzig 1886. — 8. Goldschmidt, Gangrène symétrique et sclérodermie. Revue de méd. Mai 1887. p. 401. — 9. Hallenberger, Ueber die Sklerose der Art. radialis. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 87. S. 62. — 10. Jeanne, Sur une maladie peu connue, caractérisée par des concrétions phosphatiques souscutanées. Bulletins et mémoires de la société anat. de Paris 1900. S. 893. — 11. Jores, Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose. Wiesbaden. J. F. Bergmann. 1903. — 12. Lagrange, Thèse de Paris 1874. (Zit. aus Notthafft.) — 13. Lewandowsky, Virchows Archiv. Bd. 181. H. 1. — 14. Lewin-Heller, Die Sklerodermie. Berlin 1895. — 15. Milian, Zit. bei Lewandowsky. — 16. Nixon, Sclerodermia and Myositis. The Lancet. Bd. 1. No. 2. 1907. S. 79. Bristol med.-chir. journ. Dez. 1903. — 17. Neuwirth, Ueber einen Fall von Tendofasciitis calcarea rheumatica. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 16. H. 1. S. 82. — 18. v. Notthafft, Neure Arbeiten und Ansichten über Sklerodermie, zusammenfassendes Referat mit Beschreibung eines neuen Falls dieser Krankheit. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1898. S. 870. — 19. Petges et Cléjat, Sclérose atrophique de la peau et myosite généralisée. Ann. de derm. et syph. Juni 1906. p. 550. — 20. Schultz, Sklerodermie, Morbus Addisonii und Muskelatrophie. Neurol. Centralbl. 1889. S. 345. — 21. Schultze, Ein Fall von Dermatomyositis chronica mit Ausgang in Muskelatrophie bei einem 3jährigen Knaben. Ztschr. f. Nervenheilk. 1895. Bd. 6. S. 245. — 22. Thibièrge, Contribution à l'étude des lésions musculaires dans la sclérodermie. Revue de méd. 1890. p. 291. — 23. Westphal, Zwei Fälle von Sklerodermie. Charité-Ann. 1878. S. 341. — 24. Wick, Ueber rheumatische Knoten beim akuten und chronischen Gelenkrheumatismus. Wiener med. Presse. 1904. H. 23—27. — 25. Wildbolz, Ueber Bildung von phosphorsauren und kohlensauren Konkrementen in Haut und Unterhautgewebe. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 70. 1904. S. 435. — 26. Wolters, Beitrag zur Kenntnis der Sklerodermie. Ebendas. Bd. 24. 1892. S. 695.

XXVIII.

Aus dem Medizinisch-Poliklinischen Institut der Universität Berlin.
(Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Senator.)

Ueber Kehlkopfveränderungen bei Akromegalie.

Von

Dr. **Ludwig Neufeld.**

Der folgende Fall von Akromegalie kam im Juli d. J. zur Beobachtung.[1]) Da die Kehlkopfuntersuchung der Kranken einige Besonderheiten ergab, die klinisch bisher noch nicht festgestellt worden sind, lasse ich die Beschreibung des Falles folgen.

Die 40jährige Anna K. ist taubstumm geboren. Nach Angabe der sie begleitenden Schwester sind in der Familie belastende Krankheiten nicht vorgekommen. Bis zu dem Beginn des jetzigen Leidens war sie angeblich gesund. Mit 20 Jahren hat sie sich mit einem taubstummen Mann verheiratet. Aus dieser Ehe stammt ein normal hörendes, jedoch schwer tuberkulöses Kind, welches jetzt 10 Jahre alt ist. Blutsverwandtschaftliche Heiraten sind in der Aszendenz nicht vorgekommen. Ueber den Beginn der Krankheit berichtet die Schwester der K. folgendermassen:

Vor 10 Jahren, nach der Entbindung von dem erwähnten Kinde blieb die Periode aus. Fast gleichzeitig trat eine solche Abnahme der Sehkraft ein, dass die K. in ihren häuslichen Arbeiten behindert wurde. Allmählich entwickelte sich aus der bis dahin schlanken Frau ihre jetzige plumpe Erscheinung, die sowohl ihr als auch ihrer Umgebung bald auffiel. Abgesehen von der allgemeinen Staturveränderung, welche sich in nicht langer Zeit nach der Entbindung vollzogen haben soll, wurde das Plumperwerden der Hände und Füsse, die starke Veränderung der Nase, auffällig. Die Kranke klagt über die Ungeschicklichkeit der Hände. Neben diesen bereits erwähnten Klagen beschwert sie sich über allgemeine Unlust und Trägheit, Müdigkeit, Schlafsucht, Kopfschmerzen, Nasenverstopfung, Atemnot, unangenehme Hautempfindungen, Heisshunger und übergrossen Durst und Schweissausbrüche. Die Libido sexualis ist aufgehoben. Recht bezeichnend ist die Beobachtung der Schwester, dass sich der Charakter der K. im Laufe der Krankheit wesentlich verändert habe. Die Kranke, die, wie dies bei Taubstummen häufig beobachtet wird, von Natur misstrauisch und erregbar war, wurde phlegmatisch.

Status praesens: Die Kranke ist von mittlerer Grösse (1,54 cm), die Erscheinung auffallend plump, die Haltung etwas gebeugt. Auffallend wirken sofort die ausserordentlich klobigen Hände und die wie ein Klotz vorspringende Nase. Die Gesichtszüge sind ungeschlacht. Die Patientin befindet sich in gutem Ernährungszustand, die Muskulatur ist kräftig entwickelt. Hautfarbe des Gesichts etwas gerötet. Die sicht-

1) Er ist von Geh.-Rat Senator am 17. Juli 1907 in der Sitzung der Berliner med. Gesellschaft vorgestellt worden. S. Berliner klin. Wochenschr. 1907. No. 32.



baren Schleimhäute etwas blasser als normal. Temperatur normal, Puls zwischen 80 und 90, regelmässig, von normaler Spannung. Das Haupthaar reichlich und nicht ergraut. Schädelumfang 57 cm. Die Muskelansätze, Processus mastoidei, Augenbrauenbogen, Protuberantia occipitalis, stark entwickelt. Der Ausdruck des Gesichts ist matt und gutmütig. Die Nasolabialfalten sind stark ausgeprägt. Die Nase ist gross und plump, die Nasenlöcher weit. Der Mund ist breit, die Lippen gewulstet, Zähne gut erhalten. Das Kinn ist massig und vorspringend. Der Unterkiefer ausserordentlich stark entwickelt. Die untere Zahnreihe steht etwas vor der oberen. Die Ohrmuschel ist auffällig gross und plump, jedoch ohne Abnormitäten, der Gehörgang eng und tief. Es besteht beiderseitige vollkommene Taubheit, deren Grund sich aus dem Trommelfellbefund nicht erkennen lässt. Die Haut des Gesichts sowohl wie die des übrigen Körpers fühlt sich derb und lederartig an. Die Haut ist feucht. Schweissperlen am Rumpf und im Gesichte sichtbar. Drüsenschwellungen sind nicht nachweisbar. Die Hautfarbe normal.

Die Lidspalte ist normal weit, die Pupillen mittelweit und reagieren gut. Es besteht rechts Strabismus divergens. Die in der Königlichen Universitäts-Augenklinik vorgenommene ophthalmoskopische Untersuchung ergab folgendes:

„Refraktion beiderseits + 1, Sehschärfe rechts Finger auf 2 m, links Finger auf $^1/_{10}$—$^1/_6$ m. Atrophia nervi optici beiderseits (einfache Druckatrophie). Gesichtsfeld: beiderseits temporale Hemianopsie."

Geruch und Geschmacksinn lassen sich wegen der Taubstummheit nicht kontrollieren. Die Sensibilität ist erhalten.

Die Nasenschleimhaut ist verdickt (Muschelschwellung).

Beim Oeffnen des Mundes fällt die ausserordentlich grosse Zunge auf. Besonders stark vergrössert ist der lymphatische Hinterteil des Zungenrückens, dessen Drüsenlappen stark prominieren. Die Halsmandeln sind mässig vergrössert, die Rachenmandel wird durch den palpierenden Finger als ausserordentlich stark vergrössert gefühlt. Der harte Gaumen erscheint ziemlich hoch, der weiche Gaumen verdickt. Der Hals ist kurz und breit, der Nacken plump. Im Halsteile und im oberen Brustteile der Wirbelsäule ist eine bogenförmige Krümmung vorhanden, die durch eine entsprechende Lordose der Lendenwirbelsäule kompensiert wird, wodurch die eigentliche, vorn übergebeugte Haltung des Kopfes bei der K. einerseits und ein entsprechendes Tiefertreten des Beckens andererseits bedingt wird. Die Schilddrüse ist nicht vergrössert. Der Adamsapfel vorspringend. Von aussen palpiert fühlt sich der Kehlkopf gross und derb an. Das Zungenbein scheint ebenfalls verdickt zu sein. Die laryngoskopische Untersuchung ergibt folgendes:

Die Epiglottis ist vergrössert und löffelförmig und von ungewöhnlicher Dicke. Die Vallekulae stark ausgebildet, der Schleimhautbezug blass. Der Kehlkopf weit und von männlichem Typus. Taschenbänder und Stimmbänder voluminös, jedoch von normaler Farbe. Die Aryknorpel sind in tumorartige Gebilde von der Grösse einer Erbse verwandelt. Der Santorinische Knorpel springt hornartig hervor. Bei der Phonation verdecken die tumorartigen Verdickungen die hintere Glottis. Die hintere Kehlkopfwand ist ebenfalls verdickt, die Trachea weit, ohne Besonderheit.

Der Thorax ist plump, breit und flach. Die Supraklavikulargruben stark ausgesprochen. Das Brustbein breit. Die Rippen scheinen verbreitert (Durchleuchtung); die Mammae gross und schlaff. Die Atmung vorwiegend thorakal. Ueber den Lungen normaler Schall und vesikuläres Atmen. Die respiratorische Verschiebbarkeit der Lungen nicht sehr gross. Lungengrenze hinten: Höhe des neunten Brustwirbeldorns. Herzstoss im fünften Interkostalraume medial von der Mamillarlinie. Herzgrenze oben: Unterer Rand der dritten Rippe, links Mitte des Sternums. Herztöne rein. Eine Verkürzung über dem Manubrium sterni (Thymus. Erbsche Dämpfung) nicht nachweisbar.

Der Bauch stark entwickelt, starker Panniculus adiposus.



Leberdämpfung normal, die Milz nicht deutlich tastbar. Milzdämpfung nicht vergrössert. Die Genitaluntersuchung (Univers.-Frauenklinik) ergab normalen Befund.

Der Urin ist klar, reagiert sauer und enthält keine abnormen Bestandteile.

Reflexe erhalten. An den oberen Extremitäten fallen die ausserordentlich plumpen Hände auf; die Finger wie die Würste, die Hände fleischig und grob. Die Füsse sind ebenfalls ungeheuerlich plump und kurz.

Der Schädelumfang 57 cm, der Halsumfang 38 cm, Brustumfang 93—101 cm, Armlänge von der Fingerspitze bis zum Schultergelenk 67 cm, Zeigefinger $8^1/_2$ cm lang, Dickenumfang des Arms über dem gestreckten Bizeps 30 cm, Umfang des Handgelenks 19 cm, Fusslänge 26 cm, Fussgelenk 26 cm, Umfang des Fusses 17 cm, Wadenumfang 42 cm, Beinlänge vom Trochanter ab gemessen 83 cm, Kniegelenk 41 cm im Umfang.

Die Handknochen sind verdickt und verlängert. An den Gelenken sind Rauhigkeiten und Verdickungen bei der Durchstrahlung sichtbar. Zu der Verdickung der Extremität trägt wesentlich die Volumenzunahme der Weichteile bei.

Die Krankengeschichte enthält fast alle klassischen Symptome der Akromegalie. Der Augenbefund ist typisch für einen wachsenden Hypophysentumor. Sehr ausgesprochen war die Hypertrophie der Rachenmandel, die in unserem Falle offenbar die Verstopfung der Nase und vielleicht die Atemnot verursacht hat. Die Vermehrung des lymphatischen Gewebes ist eine häufige Erscheinung der Akromegalie. Hervorzuheben ist ferner die ausserordentlich starke Entwicklung der Zunge, die auch mehrfach beschrieben wurde. Von anamnestischen Daten sind das Aufhören der Menses, die Veränderung des Charakters, Polydipsie und Polyphagie und die Schweissausbrüche erwähnenswert, kardinale Symptome der Marieschen Krankheit.

Was mich zur Veröffentlichung dieses Falles veranlasst, ist der eigentümliche Kehlkopfbefund bei der Kranken. Ueber das Verhalten des Kehlkopfes bei der Akromegalie besitzen wir nur vereinzelte Angaben. In einer Anzahl von Fällen, sowohl klinischer als auch anatomischer Beobachtung, ist der Kehlkopf unverändert gewesen. In der grössten Anzahl der Veröffentlichungen finden wir über den Kehlkopf überhaupt keine Notiz. In einer Anzahl von Fällen wird von einer allgemeinen Volumenzunahme des Kehlkopfes geschrieben. Auf die Volumenzunahme des Kehlkopfes wird das häufig beobachtete Rauher- und Tieferwerden der Stimme zurückgeführt, die insbesondere bei weiblichen Kranken auffällig wird.

Mosler schreibt hierüber: „In Hinsicht auf die inkonstanten, objektiven Symptome wäre zuerst der Hals zu erwähnen, wie er sich durch seine Kürze und Dicke auch in unserem Krankheitbilde auszeichnet und wie er des weiteren eine Volumenzunahme des Kehlkopfes durch das scharfe Hervortreten der oberen und vorderen Kehlkopfgrenze schon äusserlich erkennen lässt. Auf eine Erweiterung und Vertiefung dieses letzteren Organs muss auch wahrscheinlich eine Veränderung der Stimme bezogen werden, zumal sie beim weiblichen Geschlecht, besonders in unserem Falle, auffällt. Denn ebenso wie hier der Kehlkopf die Ausdehnung und Gestaltung eines männlichen erlangt hat, so hat auch die weibliche Stimme mehr den Charakter der männlichen angenommen."



Souza-Leite schreibt folgendes über die Veränderung der Stimme und des Kehlkopfes im allgemeinen: „Le larynx est, d'une façon évidente, augmenté de volume, non seulement chez l'homme, mais encore chez la femme, ou il devient assez gros pourque le bord antérieur du cartilage thyroide (pomme Adam) soit presque aussi saillant que celui de l'homme. On dirait qu'on a devant soi, un larynx masculin (Verstraeten). Les cartilages cricoides, arythénoides et les fibro-cartilages du larynx sont plus résistants, plus épais, partiellement ossifiés."

Diese letzterwähnte Verdickung des Knorpels bezieht Souza-Leite auf die beiden Beobachtungen von Godlee (cartilages des oreilles et probablement du nez et du larynx épais et résistants) und Minkowski (die Knorpel des Larynx scheinen ein wenig verdickt, besonders bei der Laryngoskopie, aber ohne dass eine direkte Hypertrophie sich feststellen liesse).

Eine weitere klinische Beobachtung des Kehlkopfes, leider sehr ungenau, finden wir bei Harris. „Die Stimme war ausgesprochen heiser, und die Sprache war heiser, schwerfällig, häsitierend. Obwohl die Einatmung leicht war, war eine ausgesprochene Larynxobstruktion vorhanden bei der Ausatmung der Luft, indem die Exspiration verlängert war, und begleitet von einem laut blasenden Geräusch, welches von der erwähnten Gegend ausging. Die Schilddrüse war rechts vergrössert und bildete eine dicke Geschwulstmasse."

Marie fasst seine klinischen Kehlkopfbeobachtungen zusammen wie folgt: „Die Kehlkopfknorpel scheinen etwas vergrössert beim Kehlkopfspiegelbild, aber ohne dass man eine wirkliche Hypertrophie bemerken könnte."

In der englischen Literatur finden wir bei Allan Siach eine diesbezügliche Bemerkung: „The larynx was slightly thikened and the thyroid was prominent more than normal."

Henrot findet bei der von ihm vorgenommenen Autopsie „Les cartilages du larynx ossifiés (thyroïde, cricoide, arythénoide), les saillies qu'ils présentent beaucoup plus indiqués qu'a l'état normal".

Weitere klinische Beobachtungen über gröbere pathologische Veränderungen des Kehlkopfes habe ich in der Literatur nicht finden können.

Die durch Sektion gewonnenen Beobachtungen beweisen, dass gelegentlich recht erhebliche Veränderungen des Larynx festgestellt worden sind.

Bei einer von Boltz gemachten Sektion fand sich ein Kehlkopfbefund, der leider nicht genau erklärt wird. Die Schleimhaut des Kehlkopfes ist hochgradig ödematös, so dass das Lumen des Kehlkopfes völlig verlegt ist. Die falschen Stimmbänder bilden zwei ödematöse Wülste, welche bis zur völligen Berührung einander genähert sind. Die hintere Ringknorpelplatte ist verknöchert. (Wahrscheinlich handelt es sich um agonale Oedeme, da auch Lungenödem notiert ist.)

Bei der von Marie in dem Brigidischen Falle vorgenommenen Obduktion fand sich folgendes: „Le larynx était grand, l'épiglotte large, cette dernière avait 32 mm de haut, 36 de large et 3 d'épaisseur. Les sinus glosso-épiglottiques étaient transformés en deux larges saccoches, dont chacune était capable de contenir une noisette ou même une aveline, celle de gauche était un peu plus large que celle de droit."

Zu dem Sektionsprotokoll von Lanceraux wird angegeben „Larynx large, ossifié".

Eine sehr genaue histologische und makroskopische Beschreibung finden wir bei P. Marie et G. Marinesco in deren Abhandlung: Sur l'anatomie pathologique de l'acromégalie: „La muqueuse de l'épiglotte épaissie et infiltrée de cellules musculaires qui se trouvent particulièrement dans les couches superficielles; on n'observe que



par-ci et par-là quelques nerfs un peu dégénérés; les cellules du cartilage en voie de multiplication forment des groupes cohérents qui se colorent d'une manière intense.

L'hypertrophie de la muqueuse laryngée est encore plus considérable, elle est presque double de la muqueuse normale. Les vaisseaux sont dilatés et épaissis. Ici l'infiltration de la muqueuse pénètre dans la profondeur entre les acini glandulaires qui sont distendus par les cellules.

On voit donc que l'altération principale dans ces muqueuses, comme pour la peau, consiste dans une pachydermie simple. Le cartilage thyroide est transformé en partie, en tissu osseux, dont les espaces médullaires sont remplis de cellules jeunes; les autres cartilages offrent une multiplication cellulaire bien caractorisée."

Als letzte der von mir gefundenen pathologisch-anatomischen Beobachtungen führe ich den von Mossé und Daunik festgestellten Larynxbefund an, der mit dem von uns beschriebenen laryngoskopischen Bilde grosse Aehnlichkeit hat.

„Le larynx est augmenté de volume. Le cartilage thyroide est élargi dans tous ses diamètres; il mesure 6 cm et demi dans sa largeur et 16 cm et demi de circonférence. Les cartilages aryténoides sont plus volumineux, plus massifs qu'à l'état normal. Ils sont recouverts d'une muqueuse épaissie, oblitérante en partie l'orifice glottique et font songer à ces laryngites hypertrophiques connues sous le nom de pachydermie du larynx."

Die beiden letzten Sektionsbefunde erklären die von uns festgestellten laryngoskopischen Veränderungen, die, meines Wissens, nach der klinischen Beobachtung in dieser Prägnanz noch nicht beschrieben worden sind. Speziell der von Mossé und Daunik erhobene Obduktionsbefund hat ausserordentliche Aehnlichkeit mit dem von uns beschriebenen Bilde.

Anch in unserem Falle war die von Marie beschriebene Pachydermie vorhanden (Stimmlippen, Taschenbänder, hintere Larynxwand).

Die Ursache der besonderen Hypertrophie der Aryknorpel ist wohl zu suchen in dem Umstande, dass dieselben Muskelansatzstellen sind, deren Hypertrophie sowohl am Schädel (Processus mastoideus, Processus occipitalis, Augenbrauen), als auch an den Extremitäten eine konstante Erscheinung der Akromegalie ist.

Literatur.

1. Arnold, Virchows Archiv. Bd. 135. Zieglers Beiträge. Bd. 10. 1891. — 2. Brigidi bei Marie. — 3. Boltz, R., Jahrbuch der Hamburger Staatskrankenanstalten. 1894. Bd. 3. — 4. Erb, W., Ueber Akromegalie. Deutsches Archiv über klin. Medizin. 1888. — 5. Fritsche und E. Klebs, Ein Beitrag zur Pathologie des Riesenwuchses. 1884. — 6. Harris, The med. news. 1892. — 7. Henrot bei Souza-Leite. — 8. Lancereaux, Traité d'anatomie pathologique. Paris. 1888. — 9. Marie, P., 1. Rev. de méd. 1886. 2. Nouvelle iconographie de la Salpétrière. 1888/89. — 10. Marie et Marinesco, Archiv. de méd. expérimentale et de l'anatomie pathol. 1891. — 11. Minkowski, Berl. klin. Wochenschr. 1887. — 12. Mosler, Virchows Festschrift zum 70. Geburtstag. Bd. II. 1891. — 13. Mossé et Daunik, Soc. anatomique. Paris. 1895. — 14. Siach, Allan S., The Lancet 1893. — 15. Sternberg, 1. Nothnagel. Spez. Pathol. und Therap. 2. Zeitschr. f. klin. Med. 1894. Bd. 27. — 16. Souza-Leite, De l'acromégalie. Thèse de Paris. 1890.



XXIX.

Aus der I. medizinischen Klinik in Budapest (Prof. Fr. v. Korányi).

Ueber Periarteriitis nodosa.

Von

Dr. **Heinrich Benedict,**

chem. I. Assistenten der Klinik.

(Mit 2 Textfiguren.)

Die Periarteriitis nodosa, von Kussmaul und Maier im Jahre 1866 zum erstenmale beschrieben, ist seitdem in 19 Fällen wieder zur Beobachtung gelangt; eine Reihe eingehender anatomischer und histologischer Untersuchungen hat uns die eigentümlichen Veränderungen der kleineren und kleinsten Arterien kennen gelehrt, die sich bald in Gestalt kleinster Aneurysmen, bald als knotenförmige Verdickungen der Arterienwand darstellen, und hat neben einer Fülle von Tatsachenmaterial auch eine Reihe von ätiologischen und histopathogenetischen Hypothesen zu Tage gefördert. Doch war die Krankheit bisher die Domäne des pathologischen Anatomen; mit Ausnahme eines mehr als zweifelhaften Falles von Kussmaul und Maier, in welchem die Diagnose intra vitam vermutungsweise auf Periarteriitis nodosa gestellt wurde, existirt in der Literatur blos eine kurze Diskussionsbemerkung von Schmorl, dem es einmal gelungen war, in einem exstirpierten subkutanen Knötchen Periarteriitis nodosa nachzuweisen. — In dem zu veröffentlichenden Falle, in welchem die klinische Diagnose ganz einwandfrei gestellt werden und die Patientin sodann einer mit scheinbarer Heilung endigenden Behandlung zugeführt werden konnte, werde ich mich natürlicherweise den histologischen Details kaum widmen können, welche in den bisherigen Publikationen einen so breiten Raum einnahmen. Hingegen will ich es versuchen, auf Grund meiner eigenen Beobachtungen und des vorliegenden literarischen Materials das Krankheitsbild der Periarteriitis nodosa der ärztlichen Klinik näherzubringen; der symptomenreiche Verlauf unseres Falles erleichtert eine solche Darstellung.

Die Patientin war 44 Jahre alt und Oberlehrerin an einer südungarischen Schule. In ihrer Familienanamnese findet sich nichts Bemerkenswertes. Ihr Mann ist an progressiver Paralyse gestorben. Von ihren 4 Kindern ist eines rhachitisch, die anderen sind gesund. Einmal hat sie abortiert.

Mit 38 Jahren lag sie an Influenza und ein Jahr später an Typhus darnieder. Vor 2 Jahren erkrankte sie an Lungenentzündung. Auch litt sie in den letzten Jahren

häufig an Rheuma. Vor 3 Jahren machte sich Herzklopfen bemerkbar. Ein von ihr konsultierter Budapester Arzt machte sie damals aufmerksam, dass ihr Herz nicht vollständig in Ordnung sei. Vor einem Jahre bildete sich ein etwa gänseeigrosser kalter Abszess unterhalb des linken Trochanter major, der nach 7monatigem Bestande an der hiesigen ersten chirurgischen Klinik mittels Punktion und Jodoforminjektion behandelt wurde. — Im September 1904 wurde die Behandlung für beendet erklärt; die Patientin reiste nach Hause und versah ihre mühevollen Agenden bis zum 2. Januar 1905 in vollständiger Gesundheit.

Von diesem Tage an datiert ihre jetzige Krankheit. Eine grosse Anzahl ihrer Gelenke wurde, ohne anzuschwellen, in raschem Nacheinander schmerzhaft, so dass sie das Bett nicht mehr verlassen konnte. Grosse und kleine Gelenke waren gleichmässig befallen. Die stärksten Schmerzen fühlte sie im rechten Unterarm, wo sie auch mit Kriebeln und Ameisenlaufen vergesellschaftet waren. Zu diesen Schmerzen in den Extremitäten — die auf innere Medikamente kaum, auf äussere Einreibungen etwas besser reagierten — gesellten sich kolikartige Schmerzen in den oberen Bauchpartien, die anfangs vom Epigastrium, später von der Gegend des rechten Rippenbogens ausgingen und in den Rücken ausstrahlten. Ihr Appetit litt nicht sonderlich, doch wagte sie aus Furcht vor den Schmerzen nicht zu essen. Sie gibt an, leichtes Fieber gehabt zu haben. Innerhalb 3 Wochen nahm ihre Schwäche derart zu, dass sie sich nicht allein im Bette aufsetzen konnte.

Gegen Ende der vierten Woche nahmen die Schmerzen in Armen und Beinen langsam ab, während die Leibschmerzen fortbestanden. Da fühlte sie einmal nachts rechts unten im Bauche einen stärkeren Schmerz und bemerkte dort eine faustgrosse, harte Geschwulst, die die Bauchdecken vorwölbte. Die Geschwulst nahm an den folgenden Tagen an Grösse ab. Ungefähr gleichzeitig mit dieser Geschwulst zeigten sich an den unteren Partien der linken Brusthälfte 4—5 haselnussgrosse, runde, nicht schmerzhafte und leicht verschiebbare Knoten, ferner mehrere, noch kleinere, etwa erbsengrosse unter der Haut des linken Unterschenkels und beider Unterarme.

Sowohl die Kranke als auch der behandelnde Arzt wurden durch die Bauchgeschwulst am meisten impressioniert. Sie war rasch, unter erheblichen Schmerzen entstanden und okkupierte genau die Blinddarmgegend; es wurde an Appendizitis gedacht und die Patientin behufs eventueller Operation auf die hiesige I. chirurgische Klinik transportiert, wo sie am 8. Februar aufgenommen wurde. — Doch stellte sich bereits bei der Aufnahme heraus, dass von einer Appendizitis keine Rede sein konnte; der Tumor sass in den Bauchdecken, war kaum mehr schmerzhaft und verkleinerte sich unter Priessnitz-Umschlägen zusichtlich. Man hatte es somit aller Wahrscheinlichkeit nach mit einem intermuskulären Hämatome zu tun.

Die Patientin lag vom 8. bis 20. Februar auf der chirurgischen Klinik. Während dieser Zeit wurden die epigastrialen Schmerzen immer intensiver, Haut und Sklera begann sich stark gelb zu färben, während der Urin dunkelfarbig, der Stuhl lichter wurde. Nach etwa 3tägigem Bestande nahm der Ikterus langsam ab. Unterdes war die Temperatur der bisher subfebrilen Kranken bis auf 38,8° angestiegen.

Eine Cholelithiasis war angesichts der verwickelten Anamnese nicht anzunehmen. Eher nahmen sich die subkutanen Knötchen wie Metastasen einer malignen inneren Geschwulst aus. Doch als ein subkutanes Knötchen von der Brustseite exstirpiert wurde, stellte sich heraus, dass es grösstenteils aus geronnenem Blute bestehe. — An der Stelle der Exstirpation bildete sich im Laufe einiger Stunden eine hühnereigrosse schwappende Blutgeschwulst.

Nachdem derart erwiesen war, dass nicht nur keine Indikation zum chirurgischen Eingreifen vorliege, sondern dass die Kranke geradezu ein chirurgisches noli me tangere sei, wurde sie behufs näherer Beobachtung der I. inneren Klinik überwiesen. — Hier wurde folgender Status aufgenommen:



Die Kranke ist von hoher Statur und grazilem Knochenbau. Die Muskulatur ist äusserst dürftig und schlaff. Das subkutane Gewebe überaus fettarm; die Haut, überall in grossen Falten abhebbar, besitzt ein fahles, gelbliches Kolorit. Die Schleimhäute sind blutleer, leicht ikterisch; die Skleren zeigen gleichfalls gelbliche Verfärbung. Unter dem Kinn, der Haut der oberen Extremitäten, hauptsächlich an deren Beugeseite, sowie an dem unteren Drittel des linken Unterschenkels, der Tibia aufliegend, sind einige erbsengrosse, rundliche oder ovale, ziemlich harte, frei bewegliche, manchmal einige Zentimeter weit verschiebliche Knötchen zu tasten, deren im ganzen 11 gezählt werden konnten. Ausserdem fanden sich unter der linken Mamma im 6. und 7. Interkostalraum 3 grössere, zirka haselnussgrosse Knoten von etwas weicherer Beschaffenheit. — An der Stelle des an der chirurgischen Klinik exstirpierten Knötchens besteht ein nussgrosser, kugelförmiger, frei verschiebbarer Tumor. Unterhalb des linken Trochanter major ist eine gänseeigrosse, fluktuierende Geschwulst fühlbar, aus welcher sich bei Probepunktion dünner, rahmiger Eiter entleert.

Pupillen mittelweit, gleich gross, gut reagierend. Zunge blass, etwas belegt. Rachenorgane normal. Gebiss sehr defekt. Der Hals dünn, lang; der Thorax lang, schmal, symmetrisch, Interkostalräume weit, Epigastrialwinkel spitz. Atmung kostal, Zahl der Atemzüge 24 pro Minute. Die Lungenränder stehen um einen Interkostalraum tiefer als normal, dehnen sich inspiratorisch gut aus und besitzen überall normalen Luftgehalt. Atemgeräusch abgeschwächt, keine abnormen Nebengeräusche.

Der Herzspitzenstoss ist am oberen Rande der 6. Rippe 2 Querfinger ausserhalb der Mammillarlinie zu fühlen; er ist zirkumskript und hebend. Die Herzpulsation ist im linken 5. und 6. Interkostalraum gut sicht- und fühlbar. Absolute und relative Herzdämpfung ist gleichfalls nach links verbreitert; nach rechts und oben ist keine Vergrösserung nachzuweisen. Hingegen erhält man rechts vom Manubrium sterni, über den medialsten Partien des 1. und 2. Interkostalraumes, eine 2 Querfinger breite gedämpfte Zone, der dilatierten Aorta ascendens entsprechend.

Der Aortenbogen ragt hoch ins Jugulum hinauf. Der Ursprung der Anonyma ist gut zu tasten; die Gefässe am Halse pulsieren lebhaft. Die Temporalarterien sind geschlängelt und rigid. Die Arteria brachialis, sowie die Radialarterien und ihre oberflächlichen Aeste zeigen gut sichtbare lebhafte Pulsation, während welcher sich die Gefässe elongieren; bei aufmerksamer Betastung scheinen die Gefässe nicht gleichmässig weit zu sein. Ihre Wandung ist rigid. Der Puls ist ziemlich kräftig, hart; Blutdruck 140 nach Riva-Rocci (Arteria brachialis). Rhythmus normal, Zahl der Pulsschläge 94.

Ueber der Herzspitze systolischer Ton und gleichzeitiges Geräusch, stärkerer diastolischer Ton. Ueber der Aorta langgezogenes systolisches Geräusch, das sich weit in die Halsgefässe fortpflanzt und ein kurzer, lautpaukender, diastolischer Ton, an welchen sich ein hauchendes, postdiastolisches Geräusch anschliesst. Die Töne des rechten Herzens sind rein.

Das Abdomen ist eingezogen, die Bauchdecken dünn. Oberhalb des rechten Ligamentum Poupartii ist ein gänseeigrosser, oberflächlich liegender, ziemlich scharf begrenzter plastischer Tumor zu tasten, der mit den Bauchdecken zusammen verschiebbar, sonst aber unbeweglich ist. Er ist auf Druck etwas empfindlich. Die Bauchaorta pulsiert lebhaft. Druck auf das Epigastrium und die Nabelgegend wird schmerzhaft empfunden. Die Leber überragt den Rippenbogen in der Mammillarlinie 2 Finger breit; der linke Leberlappen lässt sich perkutorisch bis zur linken Mammillarlinie verfolgen. Die Leber ist etwas druckempfindlich.

Die untere Magengrenze befindet sich in Nabelhöhe; die Empfindlichkeit wird durch Nahrungsaufnahme kaum gesteigert. Appetit schwach, Stuhl etwas angehalten. Die Milz ist nicht vergrössert.



Beide Nieren sind während der Inspiration tastbar; sie sind von normaler Grösse und unempfindlich. Die Harnmenge beträgt 1200 ccm pro die; spez. Gewicht 1014, Reaktion schwach sauer, Farbe sattgelb, klar. Er ist vollständig eiweissfrei, das spärliche Sediment enthält blos normale Elemente.

Das Blut enthält 2850000 rote, 12000 weisse Blutkörperchen pro cmm. Die Abendtemperatur der Patientin beträgt 37,8°.

Die motorische Kraft der Extremitäten entspricht der starken Abmagerung der Patientin. Lähmungen, auffallende Atrophien sind nirgends nachweisbar. Patellar- und Achillessehnenreflexe sehr schwach, Hautreflexe, zusammengesetzte Reflexe normal. Nerven und Muskeln sind auf stärkeren Druck schmerzhaft, besonders die Gebilde des rechten Armes. Sensibilitätsstörungen bestehen nirgends. Die Sinnesorgane funktionieren normal. Die Psyche ist ungestört.

Diagnose.

Als wir die Kranke zum erstenmale zu Gesicht bekamen, mussten neben den allgemeinen Veränderungen (anämische Kachexie, starke Abmagerung, leichter Ikterus) die Veränderungen am Herzen und den Gefässen am meisten in die Augen fallen. — Bei der 44jährigen Frau zeigten die Blutgefässe Zeichen starker Arteriosklerose. Die Aorta war elongiert und verbreitert, die peripherischen Gefässe stark geschlängelt, rigid, der Blutdruck war angesichts der elenden Ernährungsverhältnisse der Kranken ein hoher, das linke Herz hypertrophisch, die Aortenklappen relativ insuffizient. — Als ein Zeichen schwerer Gefässveränderung musste es auch angesehen werden, dass sich das grosse Bauchdeckenhämatom gebildet hatte; denn dass wir es mit einem solchen zu tun hatten, darüber bestand bei der schnellen Entstehung und Rückbildung der Geschwulst kein Zweifel. Anders stand es um die Identifizierung jenes haselnussgrossen Knötchens, welches aus dem Unterhautzellgewebe der Brust exstirpiert und auf die erste Untersuchung hin als Blutgerinnsel angesprochen worden war, denn, als die mit Hämatoxylin gefärbten Schnitte zu erneuter Untersuchung wieder vorgenommen wurden, liess sich folgendes konstatieren:

Die grösste Masse des Knötchens bestand tatsächlich aus geronnenem Blut, doch war dieses Koagulum in einer bindegewebigen Hülle von eigentümlicher Form eingeschlossen. An der einen schmäleren Seite sass das Blutkoagulum der Konvexität eines, etwa $1/2$ mm breiten geschichteten Gebildes auf, welches sich durch seinen Gehalt an glatten Muskelzellen als Segment einer Gefässwand identifizieren liess. Von dieser Gefässwand waren im Präparate etwa $1/3$ der Peripherie erhalten; der Krümmung dieses Segmentes nach zu schliessen, hatte dieses einer Arterie von ungefähr $2\,1/2$ mm im Durchmesser angehört. Die dem Lumen zugewandten Schichten der Arterienwand verlieren sich in einigen spärlichen Blutgerinnseln. Die äusseren Schichten lagen dem erwähnten grossen Koagulum fest an.

Die breitere Aussenseite des Koagulums wurde durch eine $1/3$ bis $1/2$ mm breite, geschichtete, ziemlich zellreiche Bindegewebsmembran be-

grenzt, jedoch so, dass das Koagulum seiner Konkavität auflag. An einigen Schnitten liess sich eine Verbindung zwischen dem inneren Gefässsegmente und der grossen äusseren Bindegewebsmembran nachweisen, indem die peripherischen Schichten des Gefässsegmentes nach aussen abbogen und, dem Koagulum immer fest anliegend, in die äussere Bindegewebsmembran übergingen. Das ganze Gebilde gewann somit ein nieren- oder bohnenförmiges Aussehen. — Sowohl von der inneren, als auch von der äusseren Begrenzung an begann sich das Koagulum bindegewebig zu organisieren. Die äussere Bindegewebshülle war von radiär gestellten kleinen Gefässen durchsetzt, die in das Innere des Koagulums vordrangen.

Es war klar, dass die Blutung aus dem Gefässe erfolgt war, dessen Wand im Querschnitte vor unseren Augen lag, und da die äusseren Schichten dieser Wand sich zur äusseren Umhüllung des Blutgerinnsels fortsetzten, war es wahrscheinlich, dass die Blutung nicht in das freie perivaskuläre Gewebe, sondern in die äusseren Gewebsschichten des Gefässes gedrungen war, welche so von den inneren Häuten abgehoben wurden. — Es sprach also alles dafür, dass wir es mit einem Aneurysma dissecans eines ziemlich grossen Arterienastes zu tun hatten. — Hierfür sprach, dass diese Knoten von Anfang an umschrieben und unter der Haut verschieblich waren. Eine feinere Bestimmung der Schichten war nicht mehr möglich, da das Ausgangsmaterial unbrauchbar geworden und die Färbung auf elastische Elemente in den zu Orientierungszwecken dienenden Schnitten nicht vorgenommen worden war.

Es musste also als feststehend angenommen werden, dass eine Arterienerkrankung vorliege, welche die Gefässe zu grösserer Zerreisslichkeit disponiert und infolge dessen zur Bildung dissezierender Aneurysmen und Hämatome geführt habe; die allerdings sehr ausgesprochene Arteriosklerosis praecox unserer Kranken allein konnte diese Neigung nicht erklären. Denn wenn auch Blutungen in gewisse Organe zum Krankheitsbilde der Arteriosklerose gehören, musste es doch auffallen, dass das diffuse Hämatom der Bauchdecken und die kleinen periarteriellen Hämatome fast gleichzeitig und noch dazu im Gefolge einer akuten, fieberhaften Erkrankung aufgetreten waren.

Nun gibt es allerdings infektiöse Erkrankungen, welche die Gefässwand — sei es durch Toxineinwirkung, sei es durch direkte Einschleppung von Bakterien — derart verändern, dass es zur Gefässnekrose, Aneurysmenbildung und sekundärer Blutung kommen kann. Es sei hier bloss an die mykotischen Aneurysmen bei pyämischen Prozessen erinnert. Doch konnte auch eine jener mässigen Schädigungen der Gefässwand, wie sie neuerdings Wiesel ausführlich beschrieben hat, bei bereits ausgebildeten, arteriosklerotischen Veränderungen und bei erhöhtem Arteriendruck zu multiplen Gefässrupturen führen. Welchem Krankheitsbilde



entsprach aber der akute Symptomenkomplex, der der Rupturbildung vorausgegangen war? Sicherlich keinem der besser bekannten Infektionskrankheiten.

Der Beginn mit rheumatoiden Erscheinungen; der sich rapid entwickelnde Schwächezustand; die Anämie; das nur mässige Fieber; der konstante, sich anfallsweise verstärkende Schmerz im Epigastrium und der Lebergegend; der schwache Ikterus: all' dies setzte sich zu einem Symptomenkomplexe zusammen, der uns aus persönlicher Erfahrung bisher unbekannt war, der sich aber mit dem Krankheitsbilde der Periarteriitis nodosa, wie es sich aus anderen, später am Obduktionstische klargestellten Fällen rekonstruieren liess, ziemlich genau deckte. Eine genauere Durchsicht der bisherigen Fälle brachte die Ueberzeugung zur Reife, dass es sich um diese Erkrankung handle; doch stand gerade der für unseren Fall so prägnante Befund des dissezierenden Aneurysmas einer grösseren Arterie dieser Annahme im Wege. Ein solches war bisher nicht gefunden worden. — Paul Meyer hatte direkt das Fehlen derselben hervorgehoben, ebenso von Kahlden, der gerade deshalb die Annahme Eppingers — dass es sich bei dieser Erkrankung um eine angeborene Schwäche der Media handeln könne — zurückgewiesen hatte. — Auch war die Periarteriitis nodosa als Erkrankung der kleineren und kleinsten Gefässe bekannt. Hier aber bestanden handgreifliche Veränderungen an den grossen und grössten Arterien, an der Aorta und dem linken Herzen. An dem, im histologischen Präparate vorliegenden Stücke der Arterienwandung liessen sich die für die Periarteriitis nodosa charakteristischen Veränderungen nicht nachweisen. Ich musste mich also zur Bekräftigung der Diagnose nach anderen Beweisstücken umsehen.

Wie in der Krankengeschichte erwähnt, waren neben den grösseren Knoten unter der Brusthaut — deren einer als periarterielles Hämatom identifiziert worden war — auch kleinere vorhanden, die vor unseren Augen von Tag zu Tag noch mehr abnahmen. Eines derselben, an der Innenseite der linken Tibia, 15 cm oberhalb des Malleolus wurde exstirpiert und die Wunde mit einer Naht verschlossen. Weder während, noch nach der Exstirpation zeigte sich stärkere Blutung. Das Gebilde war erbsengross, oval, indem der Längendurchmesser die beiden übrigen ein wenig übertraf und von einer glatten Membran umhüllt, durch welche man stellenweise ein bläuliches Blutgerinnsel durchscheinen sah. Der einen Längsseite des Gebildes war eine lazerierte Gewebsleiste aufgesetzt, welche das Knötchen nach oben und unten zu ein wenig überragte.

Nach Härtung in Alkohol und Einbettung in Zelloidin wurde das Gebilde quer zum Längendurchmesser aufgeschnitten. Der grösste Teil der Schnitte wurde zuerst nach Unna-Tänzer auf Elastin gefärbt und sodann mit polychromem Methylenblau nachtingiert. Bloss ein Teil der Schnitte kam zur Färbung und mikroskopischen Durchsuchung. — Trotzdem konnten die histologischen Details mit befriedigender



Genauigkeit festgestellt werden.[1]) — Die proximalsten Schnitte ergeben folgendes Bild:

Die seitliche Leiste erwies sich als aus lockerem Bindegewebe bestehend, in welchem ein ziemlich starker Nerv, der in sämtlichen Querschnitten zu finden war, verlief. Neben diesem Nerven war der Querschnitt einer kleinen Arterie sichtbar und seitwärts von dieser, durch lockeres Bindegewebe von ihr getrennt, ein kreisrundes Gebilde, dessen Grösse den Querschnitt der Arterie um ein vielfaches übertraf und auf den obersten Schnitten 1 mm im Durchmesser besitzen konnte. Dieses Gebilde nahm die Farbstoffe schlecht auf und erwies sich als Blutgerinnsel, das vom Rande aus bereits reichlich organisiert wurde.

Der Durchschnitt der Arterie war etwas länglich verzogen. Die Intima war von besonderer Breite, ziemlich reich an fixen Zellen, die Endothelzellen waren gequollen. Die Media war eher schmal zu nennen; die Membrana limitans interna war als durchlaufendes gefaltetes Band längs der ganzen Peripherie zu verfolgen. Die Adventitia bestand aus einigen straffen, fibrösen, eher zellarmen Bindegewebslagen.

Die nachfolgenden Schnitte zeigten, wie sich das Blutgerinnsel immer mehr der Arterie näherte, so dass die Adventitia des Gefässes mit der bindegewebigen Hülle des Gerinnsels verschmolz. An der dem Thrombus zugewandten Seite der Arterie, ungefähr einem Drittel der Zirkumferenz entsprechend, machte sich zudem eine Veränderung in dem Sinne geltend, dass die Intima an Mächtigkeit immer mehr zunahm und in die Media vordrang, deren Muskelbündel eben dort am schmalsten waren. Auch die Membrana limitans interna war an dieser Stelle nur teilweise tingiert und stellte statt einer fortlaufenden Linie eine unterbrochene dar.

Auf einem späteren Schnitte liess sich der Beginn einer Kommunikation zwischen Arterie und Blutsäckchen nachweisen (Abbildung 1). Das Lumen der Arterie ist stark deformiert, an der dem Sacke zugewandten Seite spitz ausgezogen und geht in einen schmalen, schwach S-förmig gewundenen Spalt über, der beiderseitig von Endothelien begrenzt, in das Innere des Blutsäckchens einmündet, welches hier den breitesten Querschnitt darbietet. Die Endothelschicht der Arterie und des Spaltes ist von einer stark verdickten Intima umgeben, die den Spalt stellenweise verschliesst und sich unmittelbar zur Innenschicht der Gewebshülle umbiegt, welche das Blutgerinnsel umscheidet. — Abgesehen davon, dass sie endothelfrei ist, ähnelt diese Innenschicht — sowohl was die Struktur, als auch was das tinktorielle Verhalten betrifft — der Intima. Ebenso biegt die Adventitia zur Aussenschicht des bindegewebigen Sackes um. Die Media der Arterie ist in der Nähe des Spaltes nicht nachzuweisen. Die Membrana limitans interna reisst in gewisser Entfernung von ihm scharf ab. Die Adventitia ist an einer Stelle von einer Menge Rundzellen durchsetzt.

Ein etwas tieferer Schnitt hätte vielleicht die Kommunikation zwischen Arterie und Blutsäckchen noch freier gezeigt, doch ist die Verbindung dieser beiden Gebilde auch auf dem beschriebenen, rückwärts abgebildeten Schnitte sehr gut ersichtlich.

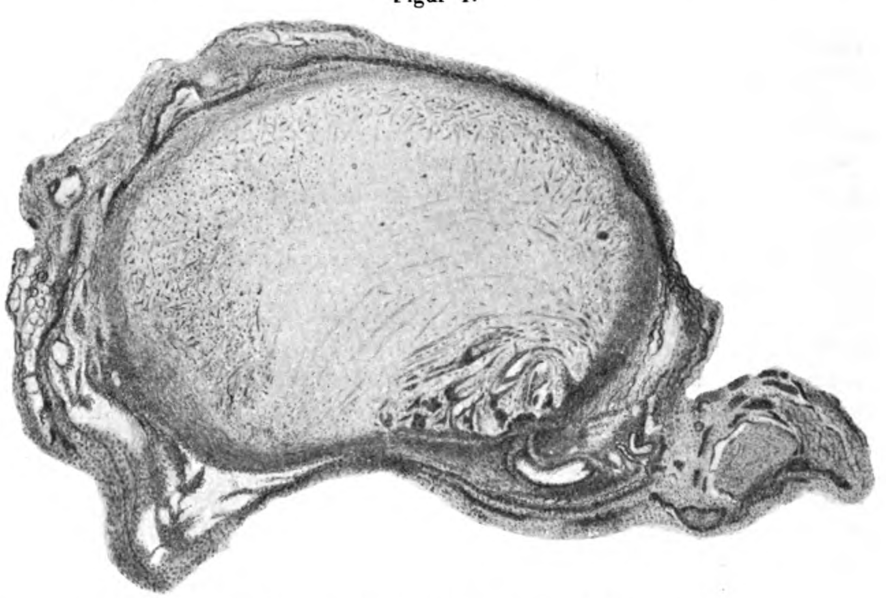
Noch weiter abwärts gelegene Schnitte zeigen von neuem die Arterie und den sich wieder verkleinernden Durchschnitt des Blutgerinnsels durch Bindegewebe von einander getrennt. An der Arterie hat die Wucherung der Intima das Lumen beträchtlich verengert; stellenweile ist bloss ein sternförmiger Spalt übrig geblieben. Die Endothelzellen sind auffallend gross, gequollen, spindelförmig. Die inneren Schichten der Intima bestehen aus einer amorphen, schlecht tingierten Grundsubstanz, in welcher ziemlich reichliche Gewebskerne und ein rot gefärbter Faserfilz sichtbar ist. — Die äusserste Schicht der Intima ist in einen homogenen, gar keine Kerne enthaltenden,

1) Den Herren Professoren Pertik und Genersich in Budapest, sowie Herrn Prof. Eppinger in Graz, die die Präparate besichtigten, die Diagnose bestätigten und mich auf gewisse Details aufmerksam machten, sage ich an dieser Stelle verbindlichen Dank, ebenso Herrn Dozenten Cornelius Beck, der mir bei der histologischen Aufarbeitung behülflich war.



aus dem polychromen Methylenblau die rote Farbe assimilierenden Ring umgewandelt, der aussen an die schwach gefärbte Membrana limitans interna angrenzt. — Die Media ist schmal, enthält wenig Muskelkerne und zahlreiche Lücken zwischen den schlecht gefärbten Muskelfasern. — Stellenweise sieht man, dass die Muskulatur durch eine körnige oder gefaserte Masse uuterbrochen wird, welche demjenigen in der Intima

Figur 1.



Kommunikation der Arterie mit dem Aneurysma.

Links oben der Durchschnitt des Nerven. Rechts von ihm — durch Bindegewebe getrennt — das mit Endothel ausgekleidete langgezogene Lumen der Arterie. Oberhalb des Lumens ist die Schichtung der Gefässwand noch gut sichtbar, namentlich die gefältelte Membrana limitans interna, die rechts und links scharf abreisst. Unterhalb des Lumens der obliterierte Spalt, der in den obliterierten aneurysmatischen Sack führt. (Reichert, Okular 3, Objektiv 3.)

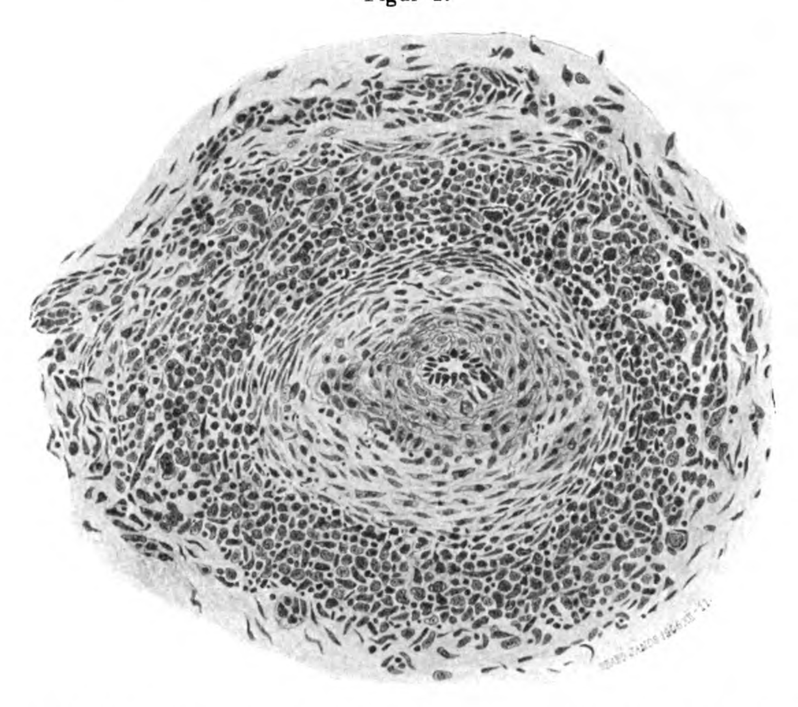
gleicht. — Die Adventitia ist faserig und stellenweise von Zellnestern durchsetzt, die ein- und mehrkernige Rundzellen enthalten.

Es handelt sich demnach um das wirkliche, in Thrombosierung begriffene Aneurysma einer Arterie, deren Kaliber im Vergleich zum Blutsäckchen ein ganz geringes zu nennen ist. Tatsächlich hängt das Aneurysma an der Arterie wie ein Apfel an einem dünnen Zweiglein: es ist dies das Bild, welches Kussmaul und Maier in ihrer ersten Veröffentlichung gebraucht hatten und welches uns auch aus den Illustrationen ihres Falles entgegentritt. — Dieselbe Reihenfolge der Querschnitte, zuerst Entferntstehen des Gefäss- und des Thrombusquerschnittes und späteres Verschmelzen der beiderseitigen Lumina, hatte P. Meyer abgebildet. Auch zeigte die Arterienwand den grössten Teil jener Veränderungen, welche die pathologischen Histologen beschrieben hatten: Wucherung des Endothels, Verdickung der Intima, den charakteristischen homogenen Ring zwischen Intima und Media, Verschmälerung der Media und Degeneration ihrer Muskelzellen; an der Stelle der Aneurysmenbildung vollständiges Fehlen der Media, scharfes Abreissen der Membrana limitans interna. Was aber fehlte, war die charakteristische Zellwucherung der Adventitia; wie erwähnt, bestand diese aus wellig-faserigem Bindegewebe und enthielt bloss stellenweise Zellnester.

Der Zufall fügte es nun, dass der Bindegewebshülle des Aneurysmas an der, der Arterie abgewandten Seite, in der Nähe des unteren Poles, etwas mehr Binde-

gewebe anhaftete. In diesem Bindegewebe waren nun die Querschnitte zweier kleiner Arterien sichtbar, beide noch dem muskulären Typus angehörend, welche zu unserer grössten Befriedigung eben diese periarterielle Zellwucherung in exquisitester Weise zeigten. Eine dieser Arterien ist abgebildet (Abbildung 2). — Der

Figur 2.



Querschnitt eines kleinen erkrankten Gefässes. (Zeiss, Okular 4, Objektiv D.)

Zellmantel verbreitert die Adventitia um das 5- bis 6-fache der Norm; er umschliesst das Gefäss allseitig und enthält neben fixen Gewebszellen mononukleäre und polynukleäre Rundzellen. Die Zellwucherung dringt teilweise in die Media vor, die auch von seiten der verbreiterten und zellreichen Intima geschmälert wurde. — Endothelquellung, fibrinöses Exsudat in der Intima und der Grenze der Media, Unvollkommen- und schlechte Fährbarkeit der Membrana limitans interna vervollständigen das Bild.

An dem kleinen exstirpierten Knötchen waren also alle, für die Periarteriitis nodosa charakteristischen Veränderungen nachweisbar, von der periarteriellen Infiltration angefangen, bis zur selteneren Aneurysmenbildung. — Die klinische Diagnose kam also an Sicherheit einer Obduktionsdiagnose gleich.

Weiterer Verlauf.

Während der nun folgenden Wochen machte sich im Befinden der Patientin eine stets fortschreitende Besserung geltend. Die Schmerzen in den Extremitäten nahmen ganz ab; bloss die Nerven des rechten Armes blieben auf Druck empfindlich. — Die schmerzhaften Koliken in der Magen- und Lebergegend sistierten, blos ein tiefer Druck auf die Aorta abdominalis wurde noch als schmerzhaft empfunden. Der Ikterus schwand, die Nahrungsaufnahme ging leichter vonstatten, die Darmfunktionen regelten sich. Das Hämatom der Bauchdecken verschwand innerhalb 3, die grösseren Knollen an der Brustwand verschwanden innerhalb 5 Wochen. Die kleineren Knötchen wurden gleichfalls kleiner und härter, ohne aber vollständig zu verschwinden. Die

Temperatur wurde schon am dritten Tage ihres Aufenthaltes auf der Klinik normal. Der Kräftezustand hob sich, so dass die Patientin Ende der zweiten Woche das Bett auf kurze Zeit verlassen konnte. Anfangs April hatte sie sich soweit erholt, dass sie in der Gesellschaft der Aerzte demonstriert werden konnte. Bis Ende April hatte sie um 3 kg zugenommen.

Doch war die blasse Hautfarbe, die Anämie und die weiche, schlaffe Beschaffenheit der Muskulatur permanent. Permanent waren auch natürlich die Veränderungen an Herz, Aorta und palpablen Gefässen. Ja es bildete sich vor unseren Augen eine frische Veränderung aus; an der stark geschlängelten rechten Temporalarterie zeigte sich nämlich eine zirkumskripte Erweiterung von dem Umfange eines grossen Stecknadelkopfes, welche dem Arterienrohr breit aufsass, mit ihm zusammen pulsierte und innerhalb der 4 Wochen, während welcher die Kranke noch unter Beobachtung stand, keine äusserlich erkennbare Neigung zur Thrombosierung zeigte.

In der ersten Woche des April begann sich der Abszess unter dem linken Trochanter zu vergrössern und stärker zu spannen. Der auf Glyzerinkartoffeln verimpfte dünne, rahmige Eiter liess keine Tuberkelbazillen aufgehen; auch diesmal wurde der Eiter mittelst Punktion entleert und Jodoformglyzerin injiziert, worauf der Abszess wieder zurückging.

Die Behandlung bestand von der zweiten Woche an, in welcher die Arterienerkrankung festgestellt wurde, in Jodkaligaben von $1^1/_2$ g täglich; diese Medikation wurde auch beibehalten, als die Krankheit definitiv als Periarteriitis nodosa diagnostiziert worden war. Daneben wurden laue Bäder verabreicht und eine allgemeine Faradisation der schlaffen Muskulatur durchgeführt. Gegen die hin und wieder auftretenden Schmerzen an den Extremitäten bewährten sich noch am meisten Einreibungen mit einer Kampfer-Menthol-Salizylsäuresalbe.

Am 3. Mai ersuchte die Kranke, mit Rücksicht auf ihre Familie, um ihre Entlassung. — Am 1. Januar 1906 schrieb sie mir, dass sie im Sommer noch weitere 80 g Jodkalium genommen habe, und dass ihre Besserung soweit gediehen sei, dass sie seit einigen Monaten wieder als Lehrerin wirke.

Ihr nächster Bericht datiert vom 31. August 1906. Ihr Befinden war während des ganzen Schuljahres ein zufriedenstellendes. Doch strengte sie sich bei den Jahresprüfungen im Juni derart an, dass sie am 6. Juni plötzlich auf der ganzen rechten Seite gelähmt wurde. Die Lähmung hat sich seither bedeutend gebessert, doch fühlt sie sich sehr schwach und weiss nicht, ob sie den Unterricht im nächstfolgenden Schuljahre — der in Ungarn im September beginnt — aufnehmen kann. — Die Kranke suchte mich im Januar 1907 wieder auf. Seit dem Anfalle ist ihre Arbeitsfähigkeit nicht wiedergekehrt, sie ist vergesslich, ihre Sprache stockend; sie irrt sich im Rechnen und Schreiben, so dass sie um ihre Pensionierung einkommen musste. Die Arteriosklerose besteht unverändert, die Herzdämpfung ist noch stärker vergrössert, der Urin enthält $^3/_4$ pM. Eiweiss, sowie hyaline und feingekörnte Cylinder. Das Aneurysma der Arteria temporalis ist ein wenig gewachsen, die Haut über ihm ist verdünnt, durchscheinend. Von den soliden Knoten sind bloss zwei zu fühlen, einer unter dem Kinne, ein anderer am rechten Unterarm. Meinen neuesten Informationen nach hat sich das Befinden der Kranken seither nicht geändert (November 1907).

Epikrise.

Vor allem zeichnete sich der vorliegende Fall durch eine Fülle von Symptomen aus, die in solcher Reihenfolge auftraten, dass die Diagnose einer Periarteriitis nodosa notwendigerweise gestellt werden musste. Schon Kussmaul und Maier hatten darauf hingewiesen, dass eine wirkliche Diagnose bloss auf Grund histologischer Untersuchung etwa vorhandener subkutaner Knötchen gestellt werden könne; doch zeigt die Durchsicht



der tabellarisch zusammengestellten Fälle, dass solche Knötchen bloss in der Minderzahl der Fälle vorhanden waren; Kussmaul und Maier bemerkten sie erst in den letzten Lebenstagen, ebenso Mönckeberg. Müller und Freund konnten sie in je einem Falle erst post mortem finden. Bloss in dem detailliert nicht bekannten Falle Schmorls konnte die Diagnose durch Knötchenexstirpation am Lebenden gestellt werden, obzwar klinisch an die Erkrankung gar nicht gedacht worden war. — Andererseits existiert ein von Florence Sabin aus Oslers Klinik veröffentlichter Fall, in welchem das klinische Bild vielfach der Periarteriitis nodosa entsprach.

Eine 32jährige Frau, die vor 4 Jahren an Nephritis und Endoarteriitis gelitten hatte, erkrankte mit Schmerzen in den Extremitäten und im Epigastrium, mit Erbrechen und Diarrhoe. Arme und Beine auf Berührung ungemein schmerzhaft. Kolossale Anämie. Sehr bedeutende annuläre Sklerose der Arterien. Der Hämoglobingehalt des Blutes betrug 22 %. — Es fanden sich 1 772 000 rote, 50 000 weisse Blutkörperchen. Die Temperatur war während der letzten Tage subnormal; der Puls 104—124. Der Urin enthielt etwas Eiweiss und Zylinder. Unter der Haut der Kniekehle und in der Muskulatur der Bauchdecken erbsengrosse Knötchen. Die Krankheitsdauer betrug 2½ Monate, die Zeit der Beobachtung 5 Tage.

Hier wurde auf Grund des klinischen Bildes die Wahrscheinlichkeitsdiagnose „Periarteriitis nodosa“ gestellt. Doch fehlte die Bestätigung, da das eine exstirpierte Knötchen nicht die charakteristischen Veränderungen zeigte, sondern aus Kalksalzen bestand. Nachdem auch die Sektion verweigert wurde, ist es unmöglich, den Fall unter die sicheren Fälle einzureihen, wenn auch manches für die Richtigkeit der Diagnose spricht. Es steht also fest, dass die Krankheit vorläufig mit Sicherheit nur auf histologischem Wege diagnostiziert werden kann, welche Möglichkeit bloss in einem kleinen Bruchteile der Fälle besteht.

Doch war in unserem Falle der Verdacht auf Periarteriitis nodosa bereits ausgesprochen worden, ehe die histologische Untersuchung vorgenommen war. Auch hierin waltete ein günstiger Zufall. — Die klinischen Erscheinungen zerfielen nämlich in zwei Gruppen. Die erste Gruppe schloss die vieldeutigen allgemeinen Erscheinungen in sich, nämlich das Fieber, die rheumatoiden Schmerzen, die Magen- und Leberkoliken, den Ikterus, die starke Abmagerung, die mässige Leukozytose — Symptome, mit denen nicht viel anzufangen gewesen wäre, wenn uns die zweite Gruppe der Erscheinungen, die von Seiten des Blutgefässsystemes bestand, nicht auf den richtigen Weg geleitet hätte. — Es lag nämlich durchaus nahe, die Ursache des akuten, allgemeinen Symptomenkomplexes gleichfalls in einer allgemeinen Erkrankung der Blutgefässe zu suchen.

Dieser Fingerzeig nun, die sozusagen makroskopischen Veränderungen des Arteriensystemes, hatte in den bisherigen Fällen fast stets gefehlt.



Ohne ihn ist, wie es scheint, an eine, auch nur vermutungsweise Diagnose unserer Krankheit nicht zu denken. — Im Falle von Florence Sabin war es auch nur die kolossale annuläre Arteriosklerosis der verhältnismässig jungen Patientin, welche die Beobachter an Periarteriitis nodosa denken liess. — Von Sektionsfällen ist bei Versé Arteriosklerose, Hypertrophie und Dilatation des linken Ventrikels angegeben. — Bei Veszprémi und Jancsó Hypertrophie des linken Ventrikels. — Schreiber erwähnt mässige Arteriosklerose und leiche Vergrösserung des linken Herzens; im zweiten Falle Müllers findet sich bei dem 25 jährigen Manne Atheromatose. Die Arteriosklerose der grossen Gefässe gehört also nicht zum typischen Krankheitsbilde der Periarteriitis nodosa, die eine Erkrankung der kleineren und kleinsten Gefässe darstellt und höchstens im Bereiche der Viszeralarterien grössere Gefässe ergreift. Wo sie, wie in unserem Falle, dennoch vorhanden ist, wird sie aber der Diagnose den richtigen Weg weisen können.

Andererseits ist sie es auch, welche den Symptomenkomplex der akuten Erkrankung in eigentümlicher Weise beeinflussen zu können scheint. — Der in unserem Falle erhobene Befund wirklicher, kleiner Aneurysmen ist bei der Periarteriitis nodosa kein konstanter. — Viele Autoren, z. B. Fletcher, von Kahlden, Müller, Krzyszkowsky, Schreiber haben bloss knötchenförmige Verdickungen der kleinen Arterien und höchstens stellenweise geringere diffuse Erweiterung der Gefässe konstatiert. Bei Rosenblath kam es nicht einmal zu diesen Verdickungen. Auch in denjenigen Fällen, in welchen es zur wirklichen Aneurysmenbildung gekommen war, ist diese bloss sekundärer Natur; das eigentliche primäre Moment sahen fast alle Autoren in der entzündlichen Erkrankung der Gefässwand, welche sodann dem Gefässdrucke nachgeben und zu wirklichen Rupturaneurysmen führen kann. In unserem Falle dominiert aber schon äusserlich die Aneurysmenbildung. Ja die Entstehung eines solchen vollzog sich an der einen Temporalarterie quasi vor unseren Augen. Ein ganz ungewöhnliches Vorkommnis ist auch die Bildung periarterieller Hämatome oder dissezierender Aneurysmen an grösseren Arterien; bloss Chvostek und Weichelbaum hatten beschrieben, dass sich das Blut zwischen die degenerierte Intima und die Muskularis einzwängen könne. Das grosse Hämatom der Bauchdecken kann gleichfalls bloss auf die Ruptur eines grösseren Gefässes zurückgeführt werden. — Es bestand also eine entschiedene Neigung zur Rupturbildung, welche teils zu wirklichen Aneurysmen, teils zu freien Blutergüssen geführt hatte, und ich stehe nicht an, die Veränderungen am Herzen und den grossen Gefässen, die mit einer gewissen Steigerung des Blutdruckes einhergingen, für diesen eigentümlichen Verlauf verantwortlich zu machen.

Es fragt sich nun, ob die Arteriosklerose und die Periarteriitis nodosa unabhängig voneinander entstanden waren, oder ob die Periarteriitis



nodosa die Veränderungen an den grossen Gefässen und dem Herzen sekundär bedingte, oder ob die beiden Erkrankungen die Folge einer Grundursache, etwa der Syphilis darstellten? Als die Kranke an der Klinik aufgenommen wurde, bestand die Periarteriitis bereits 6 Wochen; unsere Erfahrungen bei Nephritikern lehren, dass sich sekundäre Veränderungen am Herzen und den grossen Gefässen schon im Laufe weniger Wochen ausbilden können; es liesse sich also denken, dass die Erkrankung zahlreicher, kleiner Arterien in kurzer Zeit zur kompensatorischen Hyperplasie und Degeneration der grösseren Arterien, Dilatation ihres Lumens und zur Hypertrophie und Dilatation des linken Herzens geführt hätte. Was dieser Annahme einigermassen widersprach, war die starke Erweiterung und Verlängerung der Brustaorta, wie sie sich subakut wohl nicht entwickeln kann; fernerhin die Erwägung, dass gerade in den Nierenarterien, deren Erkrankung erfahrungsgemäss in erster Linie zur Herzhypertrophie führt, der klinischen Beobachtung nach keine starken Veränderungen bestehen konnten. Auch waren die Erscheinungen von seiten der Darmgefässe, deren Erkrankungen nach Hasenfelds Untersuchungen zur Herzhypertrophie besonders disponieren sollen, nicht sehr ausgeprägt. Auch die Sektionsfälle mit Herzhypertrophie waren eben diejenigen, in welchen die Erkrankungen der Nieren und der Mesenterialgefässe dominierten.[1])

Mit grösster Reserve müssen wir uns der Frage nähern, ob beide Veränderungen nicht die Folge einer Erkrankung, nämlich der Syphilis bilden? Seit dem Bekanntwerden der Periarteriitis nodosa tauchte die Vermutung einer syphilitischen Aetiologie dieser Erkrankung immer von neuem auf; schon Virchow hatte bei Durchsicht der Kussmaul-Maierschen Präparate ihre Aehnlichkeit mit der Syphilis betont, Chvostek und Weichselbaum sahen ihren Fall für syphilitisch an, ebenso Graf und Müller, obzwar Lues nicht sicher nachgewiesen war. — In neuester Zeit hat sich Versé für die syphilitische Natur der Erkrankung mit grösster Bestimmtheit ausgesprochen, da in seinem Falle syphilitische Veränderungen an der Leiche bestanden. — Benda hatte in seinem, dem VII. Pathologenkongresse erstatteten Referate über das Aortenaneurysma unter anderen den Leitsatz aufgestellt, dass die Periarteriitis nodosa mit der Syphilis nichts zu tun habe; in der Diskussion setzte sich sodann Schmorl auf Grund seiner Beobachtung — dass sein Fall von Periarteriitis nodosa unter antisyphilitischer Therapie in Heilung übergegangen sei — recht energisch für die syphilitische Aetiologie ein.

Die Gründe, die gegen die Lues ins Treffen geführt worden sind, sind verschiedener Natur. Als Hauptargument kann der Umstand gelten, dass eben in der überwiegenden Mehrzahl weder intra vitam, noch post

1) In seinem Referate über die Arteriosklerose (Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin 1904) behandelt Marchand die Frage der Herzhypertrophie bei Periarteriitis nodosa und kommt zu ähnlichen Konklusionen.



mortem Syphilis nachzuweisen war. — Dagegen spricht auch der Verlauf, der derjenige einer akuten Infektionskrankheit ist. Doch sind auch die histologischen Befunde vielfach diskutiert worden; wir verweisen hier besonders auf die Gegenüberstellung in der Arbeit Veszprémis und Jancsós. Allerdings bestehen in den meisten Fällen diese Unterschiede, doch sind sie gleichsam quantitativer Natur. Es gibt kaum ein histologisches Stigma der Periarteriitis nodosa, welche nicht eventuell auch bei der Syphilis der kleinsten Arterien zu finden wäre. Hier wie dort periarterielles Infiltrat; hier wie dort Zerstörungsherde in der Media; hier wie dort — wie in unserem Falle — Wucherungsvorgänge in der Intima bis zur Obliterierung! Eine Immunität der Hirnarterien für die Periarteriitis nodosa, an welcher einige Autoren festhalten, gibt es nicht. (Chvostek und Weichselbaum, Müller II., eigene Beobachtung.) Was bisher histologisch bei der Syphilis der Arterien nicht nachgewiesen werden konnte, ist die Neigung des entzündlichen Exsudates zwischen Media und Intima zu einem homogenen, hyalinen Ringe zu verschmelzen.

In vorliegendem Falle liesse eben das gleichzeitige Vorkommen mit einer ausgesprochenen Arteriosklerosis praecox an eine luetische Aetiologie denken; ebenso die auffallende, fast 2 Jahre lang anhaltende Besserung auf Jodkalium; auch die Paralysis progressiva des Gatten könnte verdächtig sein. Histologisch war wieder die Intensität der Intimawucherung, die fast zur Obliteration des Gefässes geführt hatte, beachtenswert. Trotzdem scheint es mir geraten, sowohl diese Frage, als auch diejenige des Zusammenhanges zwischen Periarteriitis nodosa und Arteriosklerose, weiteren Forschungen zu überlassen, die auf dem Nachweise des nunmehr entdeckten Syphiliserregers fussend, vielleicht fruchtbringender sein werden.

Zur Klinik der Periarteriitis nodosa.

Im Nachfolgenden will ich versuchen, das klinische Bild der Periarteriitis nodosa festzulegen. — Da die histologischen Veränderungen bald mehr, bald minder ausgebildet sind und bald dieses, bald jenes Organ bevorzugen, ist dieses Bild ein ausserordentlich wechselndes.

Es handelt sich meistens um jüngere Individuen. Das jüngste war ein $2^1/_2$ Monate alter Knabe, das älteste eine 53jährige Frau. — Bevorzugt ist das dritte, vierte und fünfte Jahrzehnt. — Von 21 Kranken waren 15 männlichen Geschlechtes. — Heredität ist nicht nachweisbar. — Gewöhnlich tritt die Affektion bei Individuen auf, die vorher gesund waren; zweimal bestand eingestandenermassen vorher Lues (P. Meyer, Versé); einmal war begründeter Verdacht darauf vorhanden (Schreiber). — Einer der Patienten litt an Lungen- und Darmtuberkulose. — Zweimal bestanden Ulcera cruris (Zimmermann, Schreiber); einmal ein kalter Abszess am Trochanter (eigener Fall). Manche erwähnten,



längere Zeit an Rheuma gelitten zu haben. Doch setzte der Prozess gewöhnlich in akuter Weise ein.

Auch das Fieber stempelt die Krankheit zu einer akut entzündlichen. Gewöhnlich ist es von mittlerer Höhe, doch kann es auch zu Beginn der Krankheit bis auf 40° ansteigen (P. Meyer, Zimmermann, Krzyszkowsky), um später sukzessive abzusinken und gegen Ende des Lebens subnormale Werte zu erreichen. — Im Falle Veszprémis und Jancsós war das Fieber minimal und erreichte erst mit dem Auftreten zentraler Symptome höhere Werte. Bloss Graf beobachtete fieberlosen Verlauf. — Dort, wo die Krankheit einen mehr chronischen Verlauf nimmt, kann das Fieber monatelang fehlen (Veszprémi und Jancsó, eigene Beobachtung). Schüttelfröste fehlen, leichtes Frösteln kann vorkommen. Gewöhnlich ist die Tageskurve unregelmässig, remittierend.

Die Kranken zeigen sehr schnell die Zeichen raschen Verfalles; es stellt sich alsbald schwere Anämie ein; die Patienten schwitzen leicht. Es zeigen sich wechselnde Oedeme im Gesicht und an den Füssen, die sich im späteren Laufe der Erkrankung den Gesetzen des mechanischen Hydrops entsprechend stabilisieren. — Leichter Ikterus der Haut und Schleimhäute ist in der Hälfte der Fälle vorhanden, rangiert aber nicht unter den Anfangssymptomen. Es kommen Petechien (Zimmermann, Schreiber) und ein urtikariaartiges Exanthem mit leichten Blutungen zur Beobachtung (Veszprémi und Jancsó). — Knötchen von Erbsen- bis zur Haselnussgrösse wurden in 5 Fällen beobachtet. Sie entstehen meistens gleichzeitig im Laufe einiger Tage. Ihre Anzahl schwankt zwischen einem einzigen (Müller) und 15 (eigene Beobachtung). Weich und elastisch zur Zeit ihrer Entstehung, werden sie immer härter und kleiner und können ganz verschwinden. Sie entsprechen wirklichen Rupturaneurysmen (eigene Beobachtung), selten dissezierenden Aneurysmen (eigene Beobachtung).

Vom ersten Tage an machen sich Gliederschmerzen bemerkbar, die sich in den Muskeln, doch noch häufiger in den Gelenken lokalisieren. Meist sind viele Gelenke schmerzhaft und leicht angeschwollen. Seltener ist bloss ein einziges Gelenk vorwiegend beteiligt, z. B. das linke Kniegelenk in der Beobachtung Grafs. Auch ohne neurotische Atrophie nimmt das Volumen und der Tonus der Muskeln rasch ab. Die Schmerzhaftigkeit der Muskulatur ist manchmal so stark, dass die Kranken bei Berührung aufschreien und jede Bewegung vermeiden. Andere male ist die Muskulatur nicht empfindlicher, als bei anderen akuten, fieberhaften Krankheiten (Ferrari). Unter erheblichen Schmerzen können plötzlich muskuläre Hämatome entstehen (eigener Fall). Andere entziehen sich der Beobachtung (Psoas-Hämatom Müller I).

Wichtig sind die Veränderungen am Zirkulationsapparate. — Das linke Herz zeigt sich in einem Drittel der Fälle hypertrophisch und dilatiert. Müller (II) erwähnt Insuffizienz der Mitralis; in unserem Falle

Name des Beobachters	Alter und Geschlecht des Kranken	Dauer der Krankheit	Haut	Knochen, Muskulatur und Gelenke	Temperaturverhältnisse	Zirkulationsapparat	Respirationsapparat	Magen
Rokitansky	23 J. M.	12täg. Beob.	—	—	—	—	—	—
Kussmaul u. Maier	27 J. M.	38 Tage	Chlorose, erbsengrosse Knötchen unter der Brust- und Bauchhaut	Atrophie der gelähmten Muskulatur	36—38,6	Herz normal, Puls 110—132	Trockener Katarrh	**Sehr starke Leibschmerzen, in beide Hypochondrien ausstrahl. Sporadisch Erbrechen**
Zimmermann	46 J. F.	4 Mon.	Blässe, Ekchymosen	Abgemagert	Bis auf 40 ansteigend	Puls klein, frequent, bis 138, Herz normal	—	Unterleibskolik.
Kundrat-Eppinger	10 J. F.	—	—	—	—	—	—	—
Chvostek-Weichselbaum	23 J. M.	2 Mon.	—	—	Unbedeutend	Frequenter, kleiner Puls, Herz normal	—	Erbrechen
P. Mayer	24 J. M.	3 Mon.	Leichte Oedeme, Schweisse, Anämie	—	Bis zu 40, spät. 38,2—38,8	Puls 100—108, Herz normal	—	Magenschmerz.
M. Fletcher	45 J. F.	8 W.	—	Grosse Prostration	Remittierendes Fieber bis 40	Puls 96—138	—	—
v. Kahlden	52 J. F.	12 W.	Anämie, Oedeme, Schweiss, leichter Ikterus	Abgeschlagenheit	Fieber anfangs höher, sinkt später a. 37,7	Puls 140, klein, arhythmisch, Herz normal	—	Appetitlosigkeit
Graf	39 J. M.	7 Mon.	Starke Oedeme	Schwäche, Erguss im link. Kniegelenk	Fieber fehlt	Puls 100—110, Herz normal	—	Schmerzhaft
Rosenblath	37 J. M.	2 Mon.	Starke Oedeme	Schmerzen in Muskeln u. Gelenk., Anschwellung der Knie	Bis 38,8	Anfangs Bradykardie, spät. Frequenz 80—100. Mässige Herzdilatation	—	Sporadisch Erbrech.
Müller I	32 J. M.	Ueber $1^1/_2$ J.	Schwellung der Beine, ein subkutanes Knötchen (übersehen)	Vorübergehender „fieberhaft. Gelenkrheumatismus", Hämatom d. Psoas (Sektion)	Bis 38,3	Puls 76, Herz normal	—	Magenschmerz, Erbrech.

Darm	Leber und Milz	Peritoneum	Blut	Urogenital-apparat	Zentrales Nervensystem	Peripheres Nervensystem	Terminale Erscheinungen	Kompli-zierende Er-krankung	Wahr-scheinliche Diagnose
Dysenterische Erscheinungen	—	—	—	—	—	—	—	—	Dysenterie
Manchmal Abweich.	Leicht subikterische Verfärb.	—	—	Eiweis, Blut u. Zylinder	—	Lähmungen d. Extremit. und Rumpfmuskeln, Schmerzen, Parästhesien und Hautanästhesien	Kollaps	—	Trichinose oder Nephrit.haemorrhag.
Unterleibskolik.	—	Perforationsperiton. (unbemerkt)	—	—	—	Reissende Schmerz. in d. Extremit.	Kollaps infolge übersehener Perforationsperitonitis	Ulcera cruris	Morbus maculos. Werlhoffii
—	—	—	—	—	—	—	—	—	Marasmus
—	—	—	—	—	Kopfschmerz, Schwindel, Erbrechen, Fazialisparalyse und Extremitätenlähmung rechts, Okulomotoriusparalyse links	—	Koma		Enzephalitis
Leicht obstipiert	Später Leber-u. Milzschwell., Ikterus	—	—	Etwas Eiweiss	—	Heftige Nacken-, Waden- u. Kreuzschm	Plötzlicher Tod	Vor einem Jahre Lues	Keine Diagnose
—	Milz leicht vergröss.	—	—	Etwas Eiweiss	—	Reissende Schmerzen i. d. Beinen	—	—	Schwankt zw. Typhus u. Miliartuberkul.
Obstipat.	Starke Schmerzen im r. Hypochondrium, leichter Ikterus	Blutung in die Bauchhöhle (unbemerkt)	—	—	—	—	—	—	—
Schmerzhaft, besond. vor d. Stuhlgang	Leber auf Druck schmerzhaft, geschwoll., Ikterus	—	Leukozytose	Etwas Eiweiss	—	Schwäche d. Beinmuskulatur	Asthmaanfall	—	—
—	—	—	—	Etwas Eiweiss	—	Parese d. Extremitäten	Plötzl. Dyspnoe	—	Anfangs Rheumat. spät. Polymyosit.
—	—	—	—	Eiweiss bis 5 pM.	Kopfschmerz	Zeitweilig schwindende Amaurose d. recht. Auges ohne anat. Befund	Starke Brustbeklemmung	—	—



Name des Beobachters	Alter und Geschlecht des Kranken	Dauer der Krankheit	Haut	Knochen, Muskulatur und Gelenke	Temperaturverhältnisse	Zirkulationsapparat	Respirationsapparat	Magen
Müller II	25 J. M.	6 W.	Anämie, Gesichtsödeme	Abmagerung	Bis 37,7	Puls 92, Herz nach links dilatiert, Spitzengeräusch	Dyspnoe Brustschmerz Hämoptoe	—
Freund-Lichtheim	38 J. M.	$3^1/_2$ M.	Multiple blasse Knötchen (Sektionsbefund)	Atrophie der gelähmten Muskeln und Druckschm.	Anfangshöh., dann gering. Fieber	Puls 96, inaequalis irregularis. Leichte Herzhypertrophie u. Dilatation	Emphysem, eitrige Bronchitis	Epigastrialschmerz. Im Mageninhalt HCl —. Milchsäure +
Krzyszkowsky	$2^1/_2$ Monate M.	11 Tage	Unbestimmtes Exanthem, Oedem	—	Fieber bis 40	—	—	—
Veszprémi u. Jancsó	14 J. M.	7 Mon.	Urtikariaartiges Exanthem mit leicht. Blutung.	—	Fieber anfangs gering, bei Eintritt der zerebralen Symptome bis 39,2	Puls 126, regulär, später 212	Cheyne-Stokessches Atmen	—
Ferrari	45 J. M.	3 W.	—	Empfindlichkeit d. Lendenmuskul.	Fieber bis 39,6	—	(Lungentuberkulose)	—
Schreiber	44 J. M.	10 täg. Beob.	Alte Fussgeschwüre, Petechien	—	—	Puls klein und schwach, mässige Arteriosklerose, link. Herz leicht vergrössert	—	—
Versé	35 J. M.	5 wöch. Beob.	Etwas Oedem, leichter Ikterus	—	Fieber bis 38,5	Puls 100—135. Hypertrophie u. Dilatation des link. Ventrikels, Arteriosklerose	—	—
Schmorl	53 J. F.	3 Jahre unter Beob.	Subkutane Knötchen, Mikrosk.: Periarteriitis nodosa. Späteres Schwinden derselben				Unbestimmte	
Möncke-berg	18 J. M.	7 W.	Rechter Oberschenkel geschwoll. Einige Knötchen subkutan	Starke Abmagerung	Fieber bis 39	Puls 132, kräftig, dikrot	Beginnende Infiltration d. l. Unterlappens	Empfindl., manchm. Erbrech.
Eigene Beobachtung	44 J. F.	$2^3/_4$ J.	Anämie, leichter Ikterus, erbsen- bis haselnussgrosse subkut. Knötchen	Starke Abmagerung, Gelenksschm., Hämatom d. Bauchmusk.	Fieber blos 14 Tage andauernd bis 38,6	Puls 82—100. Hypertrophie d. l. Herzens, Dilatation d. Aorta, starke peripher. Arteriosklerose. Aneurysma der A. temporalis d.	—	Epigastr. Schmerz



Darm	Leber und Milz	Peritoneum	Blut	Urogenital-apparat	Zentrales Nervensystem	Peripheres Nervensystem	Terminale Erscheinungen	Kompli-zierende Er-krankung	Wahr-scheinliche Diagnose
—	—	—	—	Eiweiss, gekörnte Zylinder, etwas Blutkörperchen	—	—	Dyspnoe Herzmuskel-insuffiz.	Atheromatose (Sekt.-Bef.)	—
Bauch eingezogen. Anfangs Obstipat., dann Diarrhoe	—	—	—	Etwas Zucker im Harn	Tonische, halbseitige Krampfanfälle	Schlaffe atrophische Lähmung an all. 4 Extremit. Ebend. heft. Schmerzen u. Sensibilitätsstörung.	Ante mordem halbseitige Krampfanfälle	—	Polyneuritis inf.
Darmkatarrh	—	—	—	Nephrit. Veränderungen (Harn nicht untersucht)	—	—	—	—	—
—	—	—	—	1 pM. Eiweiss. Zylinder	Koma, epileptiforme Anfälle, Hemiparesis l. d., Hemichorea l. sin. Cheyne-Stokessches Atmen	—	Herzschwäch.	—	Hirnblut. infolge hämorrh. Diathese
—	—	—	—	Nierenelemente, Eiweiss, Blutzylinder	—	Paralysis n. radialis l. d.	Erschöpf.	Lungen- u. Darmtuberk.	Lungentuberkul.
Heftige Durchfälle	—	—	—	Reichlich Eiweiss	—	—	Koma	Lues? Endoarteriitis chron. defor.	—
Heftige Durchfälle	Leichter Ikterus	Hydrops ascites, am Ende diffuse Peritonitis	—	$^1/_4$ pM. Eiweiss, spärliche hyaline Zylinder	—	—	—	Lues, Endarteriitis chron.	—
Krankheitserscheinungen									Periarteriitis nodosa
Empfindl. Abweich. Stuhl ist manchm. schleimhaltig	Leber etwas gröss.	—	24000 bis 28000 w. Blutk.	Schmerzhafte Hodenanschwellung. Im Urin etwas Eiweiss	—	—	—	—	Pyämische Erkrank.
—	Schmerz i. r. Hypochondr. Leber etwas gröss. Ikterus	—	2 850 000 r. Blutk. 12 600 w. Blutk.	Urobilin nachweisbar. Kein Eiweiss. Später Albumen, Zylinder	Vorübergehende Hemiplegie der r. Seite	Stark. Reissen i. d. Extremitäten	—	Kalter Abszess am link. Trochanter major	Periarteriitis nodosa



bestand eine minime Insuffizienz der Aortenklappen. Anorganische Geräusche werden hie und da erwähnt. Da in fast allen Fällen periarteriitische Veränderungen an den Stämmen und Hauptverzweigungen der Kranzarterien gefunden wurden, muss man sich über das Fehlen stenokardischer Symptome wundern; doch treten gegen das Ende der Erkrankung häufig Anfälle von Asthma cardiale auf und der Tod kann unter den Symptomen plötzlicher Brustbeklemmung oder Dyspnoe erfolgen. — Länger dauernde kardiale Stauungserscheinungen wurden von Versé und Müller beobachtet.

Die Gefässwand der palpablen Arterien ist bloss in einer geringen Anzahl von Fällen verändert. Atheromatose fand sich bloss bei Müller II, Versé, Schreiber und in unserem Falle. — Der Puls ist meistens klein und frequent, die von Kussmaul und Maier betonte Inkongruenz zwischen Temperatur- und Pulskurve besteht häufig, aber nicht immer. — Im Falle Rosenblaths bestand anfangs Bradykardie, bei Müller I und Freund Pulsus inaequalis und irregularis. Der Blutdruck ist niedrig; in unserem Falle, wo Herzhypertrophie und Atheromatose bestand, war er gesteigert.

Da die Aeste der Arteria pulmonalis gewöhnlich an dem Prozesse nicht partizipieren, sind die Lungensymptome unbestimmter Natur. Bei Mönckeberg, in dessen Falle Erkrankung der Pulmonalgefässe bestand, fand eine fortschreitende Infiltration des einen Unterlappens statt. In Müllers II Fall bestand Hämoptoe aus unbekannter Ursache. Diffuser Katarrh wird öfters erwähnt. Gewöhnlich ist die Atmung beschleunigt, gegen Ende der Erkrankung, bei Eintritt der Herzschwäche, dyspnoisch. Bei Veszprémi und Jancsó fand sich unter dem Einflusse der Hirnblutungen prämortales Cheyne-Stokessches Atmen.

Der Appetit ist gewöhnlich stark herabgesetzt. Die Salzsäureausscheidung fehlte in einem Falle, bei positiver Milchsäurereaktion. Ein sehr häufiges Symptom (achtmal ganz sicher angegeben) ist der kolikartige Magenschmerz, der sich auf Druck und Nahrungsaufnahme steigert, doch nicht in so ausgesprochenem Masse, wie beim Magengeschwür. Hauptsitz der Schmerzen ist die Mittellinie, doch ziehen sie sich oft in das rechte Hypochondrium und strahlen gegen den Rücken aus. Der Schmerz tritt meistens in Paroxysmen auf, die Stunden und halbe Tage lang dauern und in ihrer Heftigkeit an Gallensteinkrämpfe erinnern können. Manchmal bestehen sie kontinuierlich. Oft gehen sie mit schmerzhaftem Erbrechen einher, doch kommt sporadisch Erbrechen auch ohne Schmerzanfälle vor.

Die grosse Heftigkeit des Epigastrialschmerzes erklärt sich aus dem Umstand, dass die Blutgefässe des Magens, sowie diejenigen der anderen Verzweigungen der Arteria coeliaca fast in allen Fällen periarteriitische Veränderungen aufweisen. Dasselbe gilt auch von den Mesenterialgefässen und ihren Verzweigungen in der Darmwand. Dieselben Koliken, wie in

der Oberbauchgegend, können auch im Hypogastrium auftreten. Allgemeiner Meteorismus ist fast nirgends erwähnt, häufiger ist das Abdomen stark eingezogen. Durchfälle sind häufig (siebenmal direkt erwähnt); zweimal waren sie die einzigen Zeichen einer inneren Erkrankung (Rokitansky, Schreiber). Sie werden hie und da als dysenterieartig bezeichnet, doch ist von direkter Blutbeimischung nirgends die Rede. Da infolge der Thrombosierung der Darmgefässe Schleimhautnekrose und hämorrhagische Infarzierung häufig vorkommt, liesse sich in derartigen Fällen der Blutnachweis mittels feinerer Methoden wahrscheinlich führen. In Möncke bergs Fall enthielten die Fäzes reichlich Schleim. Obstipation wurde zweimal erwähnt; einmal wechselte Obstipation mit Abweichen ab.

Infolge der Schleimhautnekrosen kann es zur Perforation des Darmes und diffuser Peritonitis kommen, die rasch zum Tode führt (Zimmermann, Versé). In beiden Fällen verlief die Peritonitis bei den ohnehin stark geschwächten Patienten ohne stürmische Erscheinungen, sodass sie erst bei der Sektion erkannt wurde. Auch ein peritonealer Bluterguss (von Kahlden) verlief ohne hervorstechende klinische Symptome.

Die Leber ist manchmal vergrössert, doch von normaler Konsistenz. Leichter Ikterus besteht fast in der Hälfte der Fälle. Die Gallenblase ist niemals palpabel, niemals direkt druckschmerzhaft. Der rechte Hypochondrialschmerz besteht gewöhnlich mit den übrigen abdominalen Schmerzen zusammen. Die Stühle sind nicht acholisch; Gallenfarbstoff liess sich im Urin bisher nicht nachweisen. Leichte Vergrösserung der Milz wurde von P. Meyer und Fletcher beobachtet.

Bei der überaus häufigen Lokalisation der Erkrankung an den Arterien des Nierenparenchyms und den sekundären infarktförmigen Nekrosen desselben, ist es natürlich, dass der Harn fast stets Veränderungen aufweist. Nur in 3 Fällen fand sich nichts Abnormes; einmal war Zucker in Spuren vorhanden, sonst bildet Albuminurie die Regel. Das Eiweiss kann bloss in Spuren vorkommen, doch manchmal auch in Mengen bis zu $^1/_2$%. Blut ist manchmal schon chemisch, ein andermal nur mikroskopisch als Blutkörperchen oder Blutzylinder nachzuweisen (Ferrari, Müller II). Geformte Elemente (hyaline und gekörnte Zylinder, Nierenepithelien) sind bei stärkerer Albuminurie gewöhnlich vorhanden. Die Harnmenge ist mässig vermindert, Anurie wurde nicht beobachtet. Die Oedeme halten mit der Intensität der Nierenveränderung nicht gleichen Schritt, wie es andererseits auch niemals zur Ausbildung des urämischen Symptomenkomplexes kam. Wie Seite 417 erwähnt, ist die manchmal vorhandene Herzhypertrophie vielleicht auf die Nierenerkrankung zurückzuführen.

Die Arteria spermatica ist häufig befallen, nichts destoweniger pflegen Symptome von Seiten des Genitalapparates zu fehlen. Im Falle Mönckebergs bestand durch Blutinfarzierung bedingte schmerzhafte Hodenanschwellung.



Die roten Blutkörperchen sind wahrscheinlich vermindert (in unserem Falle zählten wir 2 850 000), hingegen fanden alle Untersucher bisher Leukozytose. Graf, dem die Vermehrung der Leukozyten im nativen Präparate auffiel, nahm die Zählung nicht vor; wir fanden nach Ablauf der akuten Erscheinungen 12 600, Mönckeberg 24 000—28 000 Leukozyten. Bei der Kranken Florence Sabins, die wir nicht zu den sicheren Fällen rechnen, stieg ihre Anzahl auf 50 000. Ihre qualitative Bestimmung steht noch aus.

Die Symptome von Seiten der peripherischen Nerven können ganz fehlen (8 Fälle), oder sich bloss durch reissende Schmerzen in den Extremitäten kund tun, die sich überdies infolge der gleichzeitigen Beteiligung der Muskulatur nur schwer als Nervenschmerzen erkennen lassen.

Nur einmal schien ein bestimmter peripherischer Nerv (Radialislähmung bei Ferrari) gelähmt zu sein; weit häufiger ist ein Symptomenkomplex, der an die diffuse akute Polyneuritis erinnert: es bilden sich schlaffe, atrophische Lähmungen aus, die aber selten vollständig sind. Die Muskeln reagieren schwächer oder gar nicht auf elektrischen Strom, geben aber keine direkte Entartungsreaktion (Kussmaul und Maier, Freund). Die Empfindlichkeit der Muskulatur und das Hautödem erschwert oft die Beurteilung dieser paretischen Zustände. Die tiefen Reflexe sind abgeschwächt.

Neben den Schmerzen bilden sich Parästhesien und seltener wirkliche Hautanästhesien aus, welche an den distalen Partien der Extremitäten am vollständigsten sind und sich unter Erlöschen der Hautreflexe auf sämtliche Gefühlsqualitäten erstrecken können (Freund).

Dort, wo die Gefässveränderung ausnahmsweise die Gehirnarterien ergreift, können die Gehirnsymptome das Krankheitsbild beherrschen. Ein grösseres Aneurysma kann langsam Gehirndruckerscheinungen hervorrufen und einen gut lokalisierbaren Tumor vortäuschen, wie im Falle Chvostek - Weichselbaum. Doch können die Gehirnerscheinungen: Schwindel, Erbrechen, Koma, zentrale Temperatursteigerung, Lähmungen (bei Veszprémi und Jancsó) auch urplötzlich im Gefolge einer Hämatombildung der weichen Hirnhäute auftreten. Ob es sich bei der vorübergehenden Hemiplegie in unserem Falle um eine Blutung oder einen Gefässverschluss gehandelt habe, lässt sich nicht entscheiden. — Die tonischen, halbseitigen Krampfanfälle, die im Falle Freunds vor dem Exitus auftraten, scheinen rein funktioneller Natur gewesen zu sein.

Die Durchschnittsdauer der Erkrankung beträgt 3—4 Monate. Doch gibt es Fälle, die — wie diejenigen Krzyskowskys und Schreibers — nach 10tägiger Beobachtungsdauer zum Tode führten, und wieder solche von 7monatiger und $1^1/_2$jähriger Dauer; ja unsere Patientin steht jetzt schon fast 3 Jahre unter Beobachtung. — Die Fälle mit überaus akutem Verlaufe sind diejenigen, in welchen der Tod verhältnismässig früh durch eine letale Komplikation (Perforations-Peritonitis: Versé;



Meningealhämatome: Veszprémi und Jancsó) eintritt; diejenigen mit normalem Verlaufe (Kussmaul und Maier, P. Mayer, Rosenblath, v. Kahlden, Müller II, Mönckeberg) dauern 2—3½ Monate; die Symptome treten, wenn auch nicht gleichzeitig, so doch in ziemlich raschem Nacheinander auf und führen bald zur Entkräftung des Kranken; der Tod tritt unter den Zeichen der Herzschwäche und der maximalen Erschöpfung ein.

Eine eigentümliche Bewandtnis hat es mit denjenigen Fällen, die sich längere Zeit hinziehen (Müller I, Veszprémi und Jancsó, eigene Beobachtung). In diesen Fällen kann die Krankheit einen chronisch-rezidivierenden Charakter in dem Sinne zeigen, dass die Kranken ganz beschwerdefreie Monate verbringen, um nach deren Ablauf wieder — doch an anderen Organsystemen — zu erkranken. So leidet der Patient Veszprémis und Jancsós an einer Peliosis rheumatica-ähnlichen Krankheit; diese klingt in 6 Wochen ab, der Kranke verbringt die Sommermonate in vollkommenster Gesundheit und fällt im Oktober der Erkrankung der Hirngefässe zum Opfer. — Im Falle I Müllers macht der Patient zuerst einen mehrwöchigen, fieberhaften Gelenkrheumatismus durch und einige Monate später beginnen die übrigen Krankheitssymptome, in deren Verlauf sich einmal wieder eine auffallende Besserung kundgibt. In unserem Falle dauern die akuten Krankheitssymptome kaum zwei Monate; dann hört das Fieber ganz auf und die Rekonvaleszenz beginnt. Der Kräftezustand nimmt zu und die Patientin fühlt sich über ein Jahr, bis zum Eintreten der Hemiparese, vollständig gesund.

Es besteht also kein Zweifel, dass eine relative Heilung eintreten kann; wenn die Erkrankung nicht schnell zu irreparablen Destruktionen lebenswichtiger Organe führt (Darmperforation, starke Hirnblutung); wenn sie nicht auf einmal in höchst akuter Weise sämtliche Arterien ergriffen hat; wenn die Entzündung derselben unter Bindegewebsneubildung in Adventitia und Media, sekundärer Hyperplasie der Intima und Bildung organisierter Thromben in den Gefässen und den Aneurysmen abgeklungen ist; wenn die Zirkulation in den betreffenden Organen auch durch diese sekundären Prozesse keine dauernde Störung erfahren hat, dann kann man wohl von klinischer Heilung sprechen. — Allerdings kann der Prozess wieder in einem anderen Organe aufflammen; doch fragt es sich, ob z. B. in unserem Falle nicht eine wirkliche Heilung eingetreten sei und ob die, ein Jahr später aufgetretene Hemiparese nicht von der komplizierenden Arteriosklerose herrührte?

Der von Schmorl fragmentarisch mitgeteilte Fall könnte in diese, vom Standpunkte des Klinikers aus so einschneidend wichtige Frage: ob Periarteriitis nodosa überhaupt heilbar sei, Licht bringen. 3 Jahre, nachdem in den Knötchen die Periarteriitis nachgewiesen wurde, fanden sich an der Leiche bloss in Leber und Niere kleine fibröse Herde, die in naher Beziehung zu den Blutgefässen standen. Mehr ist nicht gesagt. Die



Erkenntnis der Heilbarkeit würde es eben dem Kliniker zur Pflicht machen, auch bei leichteren akuten Erkrankungen dunklerer Natur, die den Patienten nicht auf den Obduktionstisch bringen, an die vorliegende Erkrankung zu denken. — Ich erinnere mich, in 11 jähriger klinischer Tätigkeit Krankheitsbilder gesehen zu haben, in welchen keine Diagnose möglich war und die endlich in Heilung übergingen, Krankheitsbilder, welche sich ohne Zwang dem Symptomenkomplex einer diffusen Erkrankung der kleinen Arterien eingefügt hätten. — Andererseits wäre es von Interesse, ob man bei Obduktionen nicht noch öfter Ueberreste der überstandenen Erkrankung finden könnte?

Bei der Vielgestaltigkeit des klinischen Bildes ist die Zahl der Erkrankungen, die differentialdiagnostisch eventuell in Betracht kommen und mit der Periarteriitis nodosa verwechselt werden können, eine sehr grosse. Ich will bloss diejenigen hervorheben, die bisher in konkreten Fällen durch sie vorgetäuscht wurden.

I. Allgemeine akute Infektionskrankheiten. — Im Falle Fletchers schwankte die Differentialdiagnose zwischen Typhus abdominalis und Miliartuberkulose. Im Falle Mönckebergs wurde eine pyämische Erkrankung angenommen. — In diesen Fällen bestand hohes, fast kontinuierliches Fieber. Typhus wäre heute sicherer auszuschliessen, hingegen ist in anbetracht der — wie es scheint — konstanten Leukozytose, die Verwechselung mit einer latenten Pyämie äusserst naheliegend. — Dysenterie ist auch eine häufige Fehldiagnose, die beim Fehlen anderer charakteristischer Symptome fast unvermeidlich erscheint. Doch ist zu bemerken, dass den dysenterischen Erscheinungen gewöhnlich eine, wenn auch noch so kurze Periode der allgemeinen Erkrankung vorausgeht.

II. Verwechselung mit hämorrhagischer Diathese (Zimmermann, Veszprémi und Jancsó). — Das Krankheitsbild kann demjenigen des Morbus maculosus Werlhofii zum Verwechseln gleichen: Hautblutungen, Blutungen in innere Organe, Hämaturie, Gelenkschmerzen, Magenkoliken, die Dauer der Krankheit und ihre Neigung zu Rezidiven können beiden Krankheitsbildern gemeinsam sein. — Nicht unerwähnt will ich lassen, dass nach einer Reihe von Untersuchern auch in der Aetiologie des Morbus maculosus Werlhofii gewisse Veränderungen der kleinen und kleinsten Blutgefässe die Hauptrolle spielen sollen, die in manchen Stücken den bei der Periarteriitis nodosa gefundenen analog sind. v. Kogerer fand regelmässig ausgebreitete Endoarteriitis mit Verdickung aller Gefässwandschichten, hyaliner Degeneration und teilweiser Verfettung derselben, Verengerung des Lumens, Wucherung des Endothels, erhebliche Rundzelleninfiltration des die Gefässe umgebenden Bindegewebes. Thrombosierung der Gefässe und Blutaustritt sind sekundäre Erscheinungen. Vor v. Kogerer hatte Riehl regelmässig Veränderungen an den Blutgefässen der Kutis und des subkutanen Bindegewebes



gefunden. Leloir unterscheidet neben einer „Purpura par modification du sang“ eine „Purpura par modification des vaisseaux“. Doch ist zu bemerken, dass die Hautblutungen sich bei unserer Erkrankung nie auf den ganzen Körper zu erstrecken scheinen, dass die sichtbaren Schleimhäute verschont sind und dass Zahnfleischveränderungen nicht vorkommen.

III. Im Falle II Müllers und im Falle Versés bestanden die Erscheinungen der Herzinsuffizienz in dem Grade, dass sie der klinischen Diagnose den Namen gaben.

IV. Beträchtliche diagnostische Schwierigkeiten bereiten die Fälle, in welchen die Schmerz- und Lähmungsphänomene der Extremitäten dominierten. Hier liegen Verwechselungen vor mit: Trichinose (Kussmaul und Maier), Polymyositis (Rosenblath), Polyneuritis (Freund-Lichtheim). Eine rein klinische Diagnose ist hier nicht einmal vermutungsweise möglich, wenn von Seiten der inneren Organe absolut keine Symptome vorliegen, wie z. B. bei Rosenblath. Vor Verwechselung mit Polyneuritis könnte eventuell die mehr diffuse Schmerzhaftigkeit der Extremitäten schützen, die wenigstens in unserem Falle auf Antineuralgika auffallend wenig reagiert. Die peripherwärts zunehmenden Anästhesien und die diffusen Lähmungserscheinungen können beiden Erkrankungen gemeinsam sein. Schnell einsetzende Entartungsreaktion würde eventuell für Polyneuritis, mit Schmerz und Lähmung gleichzeitig auftretende Oedeme für Periarteriitis nodosa sprechen, doch liesse sich in letzterem Falle eine Dermatomyositis nicht ausscheiden. Bei der Abgrenzung gegen Trichinose kann höchstens die mikroskopische Untersuchung der Muskulatur in Betracht kommen.

V. Bei der seltenen Lokalisation an den Hirnarterien kann ein einzelnes, grösseres Aneurysma — wie im Falle Chvostek-Weichselbaum — zur Annahme eines Tumors oder einer Enzephalitis führen. Verdacht auf Periarteriitis nodosa könnte in den Fällen geschöpft werden, in welchen bei Anwesenheit innerer Symptome, bei jüngeren Personen — die nicht an Syphilis gelitten haben — mehr oder weniger rasch vorübergehende, zentrale Störungen auftreten; so bei Müller I die Amaurose des rechten Auges, die sich vorübergehend auffallend besserte, in unserem Falle die rasch vorübergehende Hemiplegie. Hier müsste auch Urämie ausgeschlossen werden, was wieder in anbetracht der häufigen Harnveränderungen kein leichtes Beginnen ist.

Bei der dunklen Aetiologie der Krankheit kann von einer sicheren, rationellen Therapie noch keine Rede sein. Die Kranke Schmorls genas unter antiluetischer Behandlung; der Kranke Schreibers fiel einer Exazerberation seiner Krankheit gerade während einer energischen Schmierkur zum Opfer. Bezüglich unserer Patientin ist zu bemerken, dass die Besserung in ihrem Befinden spontan einsetzte und dass die Jodkalimedikation erst begann, als sich die Rekonvaleszenz in vollem Gange befand. Ich habe nicht den Eindruck gewonnen, dass die Jod-



therapie das Tempo der Heilung wesentlich beschleunigt hätte. Nichtsdestoweniger würde ich — da ja eine syphilitische Aetiologie der Erkrankung vorderhand nicht mit Sicherheit auszuschliessen ist — wieder Jod oder Quecksilber verordnen, falls sich mir der unwahrscheinliche Glücksfall, eine Periarteriitis nodosa am Lebenden zu erkennen, ein zweites Mal darbieten würde.

Literatur.

Baumgarten, Virchows Archiv. Bd. 76. — Benda, Verhandl. d. deutschen pathol. Gesellschaft. 1903. — Chvostek u. Weichselbaum, Allgemeine medizinische Zeitung. 1886. — Eppinger, Pathogenesis, Histogenesis und Aetiologie der Aneurysmen. Archiv f. klin. Chirurgie. Bd. 35. — Ferrari, Zieglers Beiträge. Bd. 34. — Fletcher, Ebendas. Bd. 11. — Freund, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 62. — Graf, Zieglers Beiträge. Bd. 19. — Hasenfeld, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 59. — v. Kahlden, Zieglers Beiträge. Bd. 15. — Kussmaul u. Meier, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 1. — v. Kogerer, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 10. — Krzyszkowsky, Nach Ferrari zitiert. — Leloir, Ann. de Dermatologie et de Syphiligraphie. 1884. — Lewaschew, Virchows Archiv. Bd. 92. — Meyer, P., Ebendas. 1874. — Müller, Festschrift z. Feier des 50jährigen Bestandes des Krankenhauses Dresden-Friedrichstadt. 1899. — Mönckeberg, Zieglers Beiträge. Bd. 37. — Rosenblath, Zeitschr. f. klin. Med. 1897. — Riehl, Zitiert nach Litten. Nothnagels Handbuch. VIII. Die hämorrhagischen Diathesen. 350 l. — Sabin, Bulletin of the John Hopkins hospital. Baltimore. Juli 1901. — Schmorl, Verhandl. d. deutschen pathol. Gesellschaft. 1903. — Schreiber, Ueber Polyarteriitis nodosa. Diss. Königsberg. 1904. — Schrötter, Erkrankungen der Gefässe. Nothnagels Handbuch. Bd. 15. II. Teil. — Versé, Münchener med. Wochenschr. 1905. — Veszprémi u. Jancsó, Zieglers Beiträge. Bd. 34. — Wiesel, Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. 27. — Zimmermann, Wagners Archiv f. Heilkunde. 1874.

XXX.

Aus der medizinischen Klinik der Universität Kiew.
(Direktor: Prof. K. E. Wagner.)

Zur Frage der Pathogenese der paroxysmalen Hämoglobinurie (e frigore).

Klinisch-experimentelle Studie.

Von

Dr. **W. A. Choroschilow.**

(Mit 1 Textfigur und 6 Kurven.)

Die paroxysmale Hämoglobinurie ist als selbständige Affektion zum ersten Male im Jahre 1854 von Dressler beschrieben worden, der ziemlich genaue und ausführliche Angaben über die Symptome dieser Erkrankung gemacht und als erster mittelst Mikroskops das Fehlen von roten Blutkörperchen im Harn festgestellt und dadurch den Umstand hervorgehoben hat, dass die blutige Färbung des Harns bei der paroxysmalen Hämoglobinurie nicht durch im Harn suspendierte Formelemente des Blutes, sondern durch gelöstes Hämoglobin bedingt ist. Früher, bereits seit 1894, wurden einige Fälle von ähnlicher Erkrankung mit Ausscheidung von blutig gefärbtem Harn beschrieben. Da aber der Harn einer mikroskopischen Untersuchung nicht unterzogen wurde, so war es schwer, bestimmt zu sagen, ob dort tatsächlich paroxysmale Hämoglobinurie oder Hämaturie vorgelegen hat.

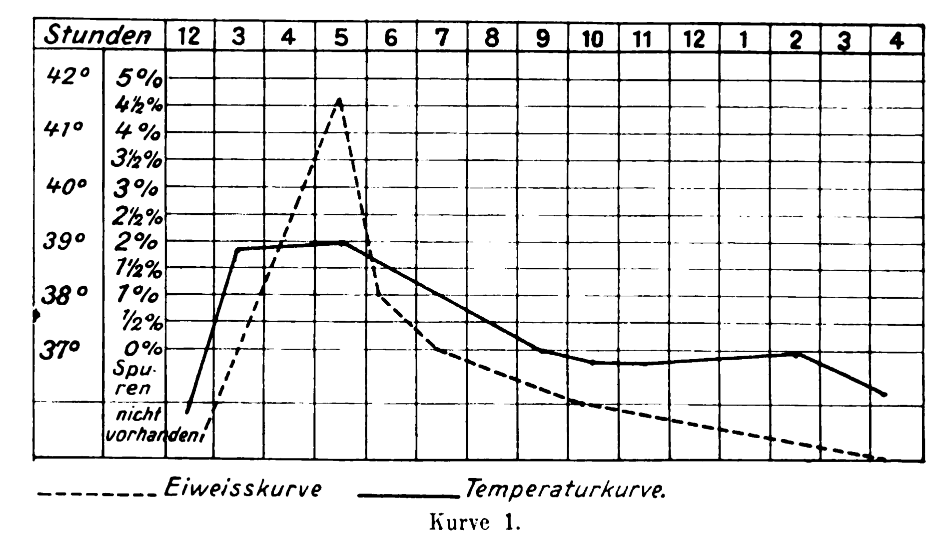
Was die Pathogenese der in Rede stehenden Erkrankung betrifft, so gibt es in der Literatur ausserordentlich verschiedene Ansichten: Man dachte an Autointoxikationen (Wiltchire, Ehrlich, Hayem) und Erkrankungen des Stoffwechsels (Greenchow), sowie an eine Affektion der Nieren (Rosenbach), der Leber (Silvestrini), der Milz (Secchi), der Vasomotoren (Mackenzie, Murri, Lépine, Chvostek), an Erkrankung der Formelemente des Blutes (Ehrlich, Hayem, Chvostek, Mannalery, Donath), schliesslich an die Bildung spezifischer Lysine im Blute (Kretz, Widal, Rostaine).

In Anbetracht dieser Verworrenheit der Ansichten über das Wesen der paroxysmalen Hämoglobinurie, sowie in Anbetracht der Seltenheit dieser Affektion überhaupt, wurde mir seitens des hochverehrten Herrn Prof. K. E. Wagner der Vorschlag gemacht, zwei Fälle von paroxysmaler Hämoglobinurie, die in der medizinischen Klinik zur Beobachtung gelangt sind, einem eingehenden Studium zu unterziehen.



1. Fall. M. P., 32 Jahre alt, Dachdecker, erkrankte im Jahre 1900 an irgend einer fieberhaften Krankheit: es stellten sich Schüttelfrost, dann Hitze, hierauf allgemeine Schwäche und Appetitverlust ein. Irgend welcher anderer Krankheitserscheinungen vermag sich der Patient nicht zu erinnern. Die Anfälle von Schüttelfrost und Hitze wiederholten sich alle Tage, wobei gegen Abend Erleichterung einzutreten pflegte. So ging es ca. einen Monat, dann trat Besserung ein, und der Patient begann, trotzdem die Anfälle von Schüttelfrost und Hitze sich immer noch wiederholten, wieder zu arbeiten und seiner üblichen Lebensweise nachzugehen. Nach einem Monat hörten Schüttelfrost und Hitze vollständig auf, jedoch fühlte sich der Patient schwach und sah sich genötigt, seinen früheren Beruf aufzugeben und als Markthändler sein Leben zu fristen. Nach einem weiteren Monat stellte sich wieder heftiger Schüttelfrost ein, desgleichen ziehende Schmerzen im Kreuz, in den Extremitäten, sowie auch Kopfschmerzen. Dieser Anfall pflegte einige Stunden zu dauern, wobei der zu dieser Zeit entleerte Harn dunkelrot war. Diese Anfälle wiederholten sich dann bei dem Patienten fast täglich und hörten erst im Mai des nächsten Jahres mit dem Eintritt des wärmeren Wetters auf. Während des Sommers traten die Anfälle selten und auch nur bei kühlem und regnerischem Wetter auf. Im Herbst verschlimmerte sich der Zustand wieder: die Anfälle wurden frequenter und stellten sich jedesmal nach mehr oder minder langem Aufenthalt des Patienten im Freien ein. Im Jahre 1902 wurde der Patient in die Klinik aufgenommen, wo er bis zum April desselben Jahres verblieb. Mein Kollege Dr. Melnikow hat im Auftrage des Herrn Prof. K. E. Wagner damals an seinem Patienten eine Reihe von Beobachtungen angestellt, die ich mit Genehmigung des Autors hier wiedergebe.

Beim Studium des klinischen Bildes der Krankheit stellte Melnikow fest, dass verschiedene Grade der Abkühlung gewisser Körperteile oder des ganzen Körpers beim Patienten auch Hämoglobinurie-Paroxysmen von verschiedener Intensität hervorrufen, und dass bei unbedeutender Abkühlung nur Albuminurie und unbedeutende Temperatursteigerung auftreten. Die Anfälle traten sowohl nach Spaziergängen im Freien bei kaltem Wetter (vergl. Kurve 1), wie auch bei Abkühlung der Hand in Eiswasser

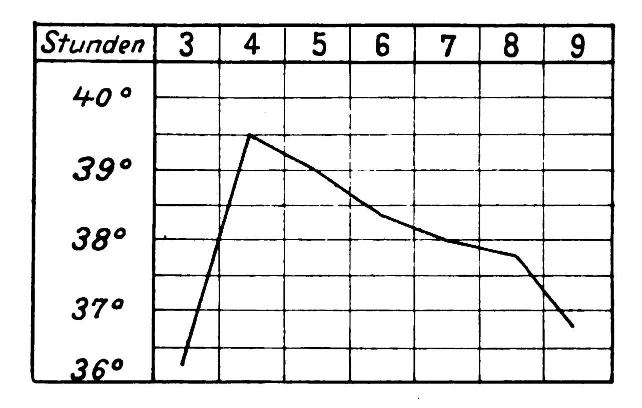


Kurve 1.

Anfall nach einem Spaziergang in der Stadt am 28. Januar 1902.

(vergl. Kurve 2) auf. Die Anfälle äussersten sich folgendermassen: Nach der Abkühlung stellte sich Schüttelfrost, dann Temperatursteigerung, Schmerzen in den Hypochondrien, im Rücken und in den Extremitäten, sowie Kopfschmerzen ein. Der zu dieser Zeit entleerte Harn war durch das in demselben in Lösung enthaltene Hämo-

globin rot gefärbt, enthielt Eiweiss und Zylinder. Nach einigen Stunden hörte der Anfall auf. Der Grad der Temperatursteigerung und die Eiweissmenge im Harn entsprachen, wie aus der Kurve 1 zu sehen ist, gewöhnlich der Intensität des Anfalls. Ferner hat Melnikow einige Experimente mit dem Blutserum angestellt. Indem er mit solchem vom abgekühlten und solchem vom nicht abgekühlten Finger experimentierte, stellte er fest, dass im ersteren Falle das Serum stets Hämoglobinfarbe, im



Kurve 2.

Anfall nach Abkühlung der Hand am 26. Januar 1902.

letzteren dagegen normale Farbe aufweist. Indem er die hämolytische Wirkung des Blutserums seines Patienten auf rote Blutkörperchen von gesunden Personen prüfte, bekam er folgende Resultate: Das während des Anfalls gewonnene, d. h. hämoglobinfarbene Serum besitzt zwar eine hämolytische Wirkung, aber eine so schwache, dass das Serum bei stärkerer Verdünnung als 1:1 schon inaktiv wird. Das in der anfallsfreien Zeit gewonnene Blutserum hat eine hämolytische Wirkung überhaupt nicht. Die Bestandteile des Lysins im gefärbten Serum zu isolieren, gelang Melnikow nicht [1]). Ausserdem blieb, wenn er während des Anfalls dem Patienten Blut entnahm und es unmittelbar in eine physiologische Kochsalzlösung in einer Quantität brachte, um ungefähr eine Verdünnung von 1:1 zu haben, nach Fällung der Formelemente oberhalb derselben eine Flüssigkeitsschicht zurück, die mit Hämoglobin überhaupt nicht gefärbt war. Von der Annahme ausgehend, dass diese Flüssigkeit eine Lösung des Plasmas in isotonischer Chlornatriumlösung in einer Verdünnung von 1:1 darstellte, prüfte Melnikow die hämolytische Wirkung dieser Lösung, d. h. des Plasmas, und fand, dass letzteres absolulut inaktiv ist.

Ich möchte hier noch eine von Melnikow beobachtete interessante Erscheinung hevorheben. Als er während des Anfalls dem Patienten eine kleine Blutmenge entnahm und dieselbe in Eiswasser brachte, so lieferte diese Blutmenge nach der Gerinnung ein Serum, welches durch Hämoglobin nicht gefärbt war, während beim

---

1) Es ist bekannt, dass der spezifische Teil des Lysins, der Ambozeptor, hohen Temperaturen gegenüber widerstandsfähiger ist als der andere Bestandteil — das Komplement. Dieser Tatsache bedient man sich, um die zwei Körper voneinander zu trennen. Wärmt man aktives Serum bis 56° C. an, so wird dasselbe infolge der eintretenden Zerstörung des Komplements inaktiv, und da letzteres sich in jedem Serum befindet, so stellt sich bei Zusatz einer gewissen Quantität inaktiven Serums zu der ersten (erwärmten) Portion die Fähigkeit, rote Blutkörperchen aufzulösen, wieder her. In den Experimenten Melnikows büsste das aktive gefärbte Serum seines Patienten nach der Erwärmung das lytische Vermögen vollständig und endgültig ein.

Kontrollversuch, bei dem die entnommene Blutmenge bei Zimmertemperatur belassen wurde, die Hämoglobinfärbung des Serums deutlich war [1]).

Nun möchte ich zu der unterbrochenen Schilderung der Anamnese des Patienten zurückkehren.

Nach dem Verlassen der Klinik hat der Patient in der Zeit vom April bis September desselben Jahres (1902) 7 bis 8 Anfälle überstanden. Von September bis zum 7. November, als der Patient wieder in die Klinik aufgenommen wurde und in meine Behandlung kam, wiederholten sich die Anfälle fast täglich; eine Ausnahme machten nur diejenigen Tage, an denen der Patient das Haus nicht verliess. Was sonstige Krankheitserscheinungen betrifft, so klagte der Patient über geringen Husten und über leichte Schmerzen im rechten Hypochondrium. Im 14. Lebensjahre hat der Patient Gonorrhöe überstanden, vor 4 Jahren ein Ulcus am Penis gehabt, von dem der Patient entschieden behauptete, es sei weicher Schanker und nicht Syphilis gewesen. Im Alter von 12 Jahren litt der Patient 14 Tage lang an Malaria, im Alter von 4 Jahren an echten Pocken. Vom 18. Lebensjahre trieb der Patient bis zum vorigen Jahre Missbrauch in Baccho, im vorigen Jahre habe er den Potus vollständig aufgegeben. Der Patient raucht. Der Vater des Patienten war gleichfalls Potator. Die Mutter ist gesund, aber schwach gebaut, ein Bruder leidet an näher nicht zu bestimmenden Nervenanfällen.

Status praesens: Sensorium klar. Temperatur normal. Körpergewicht 2 Pud $38^1/_2$ Pfund (1 Pud = 40 russische, 32 deutsche Pfund). Knochen- und Muskelsystem regelmässig entwickelt. Gelenke frei beweglich und schmerzlos. Gesichtshaut von dunkler Farbe. Im übrigen zeigt die Haut ebenso wie die Schleimhäute und die Skleren normale Färbung. Panniculus adiposus schwach entwickelt, Oedeme nicht vorhanden. Lymphdrüsen (Hals-, Axillar- und Inguinaldrüsen) etwas vergrössert. Schilddrüse nicht vergrössert. Von seiten des Nervensystems ist hochgradige Steigerung der Kniereflexe zu konstatieren; sonstige Abweichungen von der Norm nicht vorhanden. Die untere Lungengrenze ist um eine Rippe gesenkt. Bei der Perkussion des Brustkorbes ist der Schall rechts unterhalb des Angulus scapulae inferior etwas dumpfer als links. Bei der Auskultation hört man zerstreute Rasselgeräusche über dem ganzen Brustkorbe. Der Patient wirft etwas schleimig-eitriges Sputum aus, in dem Tuberkelbazillen nicht gefunden wurden. Das Gebiet der Herzdämpfung ist von den Lungen bedeutend überdeckt. Der Herzspitzenstoss ist im 5. Interkostalraum, eine Fingerbreite nach rechts von der linken Mammillarlinie schwach zu vernehmen. Im Herzen keine Geräusche. Der zweite Ton an der Aorta und der Arteria pulmonalis ist akzentuiert. Puls zeigt ziemlich gute Füllung, ca. 80 in der Minute. Abdomen nicht aufgetrieben. Bei der Palpation unbedeutende Schmerzhaftigkeit in der Gegend der linken Fossa iliaca und im rechten Hypochondrium. Leberrand nicht palpabel, jedoch fühlt man ca. 2 Fingerbreiten unterhalb des Hypochondriums einen etwas grösseren Widerstand. Die Milz ist ziemlich derb und bei tiefer Inspiration zu fühlen. Magengrenzen normal. Tägliche Harnquantität 2000 ccm. Der Harn ist gelb, sauer, eiweiss- und zuckerfrei. Spezifisches Gewicht des Harns 1017. Im Harnniederschlag wenige flache Epithelzellen und weisse Blutkörperchen. Blutfarbe normal. Spezifisches Gewicht des Blutes 1053, Hämoglobingehalt 65 pCt. nach Gowers. Rote Blutkörperchen im Kubikmillimeter 3 800 000, weisse 5600. Die roten Blutkörperchen zeigen normale Grösse und Form, legen sich ganz normal in Geldrollen zusammen; Anzeichen von Degeneration weisen die roten Blutkörperchen nicht auf. An den weissen Blutkörperchen fällt hochgradige Steigerung der eosinophilen Zellen auf, die ein Verhältnis von 1:10 aufweisen. Andere Abweichungen im quantitativen Ver-

1) Weitere Beobachtungen konnte Melnikow nicht anstellen, weil er Kiew verliess.



hältnis der verschiedenen Formen der weissen Blutkörperchen, sowie qualitative Veränderungen derselben sind nicht zu sehen.

Man fand somit im Blute ziemlich deutlich ausgesprochene Erscheinungen von einfacher Anämie, die am natürlichsten mit den täglichen Hämoglobinurie-Paroxysmen, die sich innerhalb der letzten 2 Monate vor der Aufnahme des Patienten in die Klinik wiederholten, in Zusammenhang gebracht werden konnten. Aber schon beim Ausbleiben der Paroxysmen fand eine rasche Regeneration der Blutzusammensetzung innerhalb der normalen Grenzen statt. Indem ich täglich die roten und weissen Blutkörperchen zählte und die Hämoglobinmenge bestimmte, erhielt ich eine Reihe von Zahlen, die genauen Aufschluss darüber geben, wie rasch die Regeneration des Blutes (Anfälle von Hämoglobinurie fanden zu dieser Zeit nicht statt) vor sich ging.

Nach dem letzten Anfall	Anzahl der roten Blutkörperchen	Anzahl der weissen Blutkörperchen	Hämoglobinmenge
1. Tag	3 800 000	5 600	65 pCt.
3. Tag	4 600 000	6 500	70 „
4. Tag	4 800 000	6 700	80 „
5. Tag	4 400 000	6 400	85 „
6. Tag	4 800 000	7 200	85 „
7. Tag	5 000 000	7 100	90 „

Der Organismus dürfte somit seine blutbildende Kraft in vollem Masse behalten haben, wenn er innerhalb einer Frist von weniger als einer Woche den vierten Teil der Gesamtmasse der roten Blutkörperchen seines Blutes zu produzieren vermocht hat.

Von seiten des Harns wurden während dieser ersten Woche des Aufenthalts des Patienten in der Klinik irgend welche pathologische Erscheinungen nicht beobachtet: die tägliche Harnquantität betrug durchschnittlich ca. 2000 ccm, das spezifische Gewicht des Harns schwankte zwischen 1012—1017; die Farbe des Harns war gelb, der Gefrierpunkt lag zwischen 0,8 und 1,5⁰, Eiweisspuren, Zylinder, Hämoglobin, kristallinische Gebilde waren nicht vorhanden, mit einem Worte, von seiten der Funktion der Nieren waren irgend welche Abweichungen von der Norm nicht zu sehen.

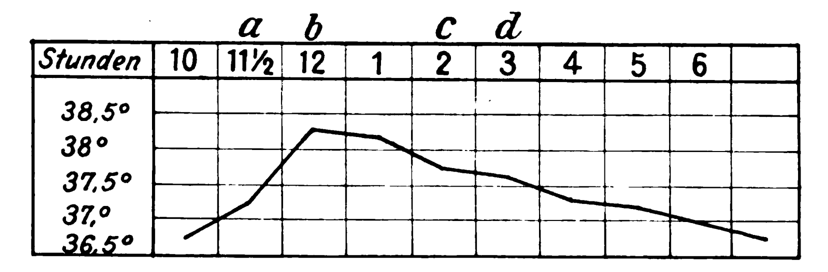
Während dieser Woche entnahm ich dem Patienten jeden Tag kleine Blutmengen in speziell zu diesem Zwecke hergerichtete Pipetten, wie sie zur Vornahme der Widalschen Probe verwendet werden. Das Blut wurde unter Einhaltung sämtlicher Kautelen entnommen und für die Dauer von 24 Stunden bei Zimmertemperatur belassen. Das auf diese Weise gewonnene Serum zeigte mir durch seine Farbe an, ob im betreffenden Augenblick bei dem Patienten Hämoglobinämie vorhanden ist oder nicht. Sämtliche von mir ausgeführten Proben ergaben ein negatives Resultat, und das Serum des Patienten unterschied sich in keiner Weise vom Blutserum, welches zum Zwecke der Kontrollprobe gesunden Individuen entnommen war.

Am 17. November liess ich den Patienten zum ersten Male ins Freie. Es war ein Frosttag. Nach $1^1/_2$ Stunden kehrte der Patient vom Spaziergang in das Krankenhaus zurück und klagte über Schüttelfrost und Kopfschmerzen.

Temperatur 37,2. Nach einer halben Stunde heftiger Schüttelfrost, ziehende Schmerzen in den Gliedern und Rücken; Schmerzen in den Hypochondrien, namentlich im rechten. Der Leberrand ist nicht palpabel, wohl aber fühlt man $3^1/_2$ Fingerbreiten unterhalb des Rippenbogens eine gesteigerte Resistenz. Die Milz ragt jetzt über den Rippenrand etwas mehr hinaus als zuvor. Es besteht unbedeutende Zyanose des Gesichts und der Gliedmassen. Die erste unmittelbar nach der Rückkehr des Patienten vom Spaziergang gelassene Urinportion war vollständig frei von Blut-



pigment, enthielt aber Spuren von Eiweiss. Im Niederschlag waren zahlreiche hyaline Zylinder und spärliche Kristalle von oxalsaurem Kalk. Nach einer Stunde liess der Patient die zweite Urinportion. Diese letztere zeigte schon deutliche Hämoglobinfärbung und einen Eiweissgehalt von $2^1/_2$ pM.; im Niederschlag war die Zylinderzahl etwas geringer als in der ersten Harnportion. Die spektroskopische Analyse ergab Hämoglobin-Absorptionsstreifen, während das Vorhandensein von Methämoglobin mit Hilfe des Spektroskops nicht nachgewiesen werden konnte. Die folgende Harnportion, die $2^1/_2$ Stunden nach der vorigen vom Patienten gelassen wurde, zeigte eine kaum bemerkbare Hämoglobinfärbung, wohl aber Eiweisspuren und wenige Zylinder. Der nach einer weiteren Stunde vom Patienten gelassene Harn enthielt überhaupt kein Hämoglobin mehr, zeigte aber noch Eiweisspuren, während in der nächstfolgenden Harnportion weder Eiweiss-, noch Zylinder-, noch Hämoglobinspuren vorhanden waren. Das Verhalten der Temperatur ist auf der beigefügten Kurve dargestellt. (Vergl. Kurve 3.)



Kurve 3.
Anfall nach einem $1^1/_2$ stündigen Spaziergang bei Frostwetter am 17. November 1902.

a) im Harn deutliche Eiweisspuren und Zylinder, Hämoglobin nicht vorhanden; b) $2^1/_2$ pM. Eiweiss, reichlich Hämoglobin; c) kaum bemerkbare Hämoglobinfärbung; d) Hämoglobin nicht vorhanden, Eiweisspuren; e) Hämoglobin und Eiweiss nicht vorhanden.

Auf diese Weise, d. h. durch einen Spaziergang des Patienten bei Frostwetter, habe ich bei dem Patienten viermal Anfälle von Hämoglobinurie hervorgerufen und jedesmal ein und dasselbe Bild erhalten. Ich konnte auf diese Weise bestätigen, dass bei dem Patienten tatsächlich eine typische Form von paroxysmaler Hämoglobinurie e frigore bestand.

Zu gleicher Zeit stellte ich einige Beobachtungen an, um mich zu überzeugen, ob bei dem Patienten ein Anfall von Hämoglobinurie vielleicht auch durch körperliche Ueberanstrengung hervorgerufen werden könne.

Zu diesem Zwecke liess ich den Patienten auf dem warmen Korridor der Klinik rasch auf und ab gehen, wobei ihm, sobald er sich etwas ermüdet fühlte, eine Erholung von einigen Minuten, nämlich bis sich die Atmung beruhigte, gewährt wurde; dann begann er wieder auf und ab zu gehen, und so wiederholte er diese körperliche Uebung fünfmal, was zirka eine halbe Stunde in Anspruch nahm. Hierauf legte sich der Patient zu Bett, wobei er ein ziemlich stark ausgesprochenes Müdigkeitsgefühl in den Muskeln der unteren Extremitäten hatte. Sofort entnahm ich dem Patienten Blut in eine Pipette und beliess dasselbe bei Zimmertemperatur, um später das Serum zu untersuchen. Die ersten drei Harnportionen, welche der Patient unmittelbar nach dem Versuch entleerte, wurden gleichfalls zum Zwecke der Untersuchung gesammelt. Das Experiment wurde zweimal wiederholt und beide Male ein negatives Resultat erzielt. Bei dem Patienten waren weder eine Alteration des subjektiven Befindens, noch eine Steigerung der Temperatur, noch irgend welche Aenderungen von seiten des Harns zu konstatieren; das Blutserum zeigte vollständig normale Färbung. Ausser diesen



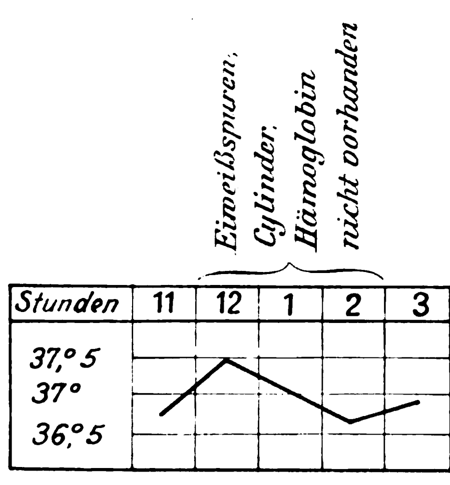
Experimenten mit Ueberanstrengung der Muskeln der unteren Gliedmassen machte ich noch einen Versuch mit überwiegender Ueberanstrengung der Muskeln der oberen Extremitäten; zu diesem Zwecke liess ich den Patienten eine Zentrifuge ungefähr eine halbe Stunde lang bis zu ziemlich hochgradiger Ermüdung drehen; das Resultat war auch in diesem Falle ein vollständig negatives.

Auf Grund dessen kann man, wie es mir scheint, mit Sicherheit sagen, dass körperliche Ueberanstrengung Anfälle von Hämoglobinurie bei unserem Patienten nicht hervorzurufen vermochten.

Hierauf unternahm ich eine Reihe von Beobachtungen mit Unterbindung und Abkühlung der Hand.

Im ganzen habe ich 18 derartige Versuche angestellt, die stets in folgender Weise ausgeführt wurden: Die Umschnürung erfolgte unmittelbar oberhalb des Radiokarpalgelenks; die Hand wurde hierauf in Eiswasser gesteckt und eine Zeitlang, jedoch mit Unterbrechungen, die alle 1—2 Minuten erfolgten und ungefähr ebenso lange dauerten, abgekühlt, da eine ununterbrochene Abkühlung wegen der Schmerzen, die der Patient dabei verspürte, nicht angängig war. Unmittelbar nach der Abkühlung wurde in der oben geschilderten Weise einem Finger Blut entnommen und bei Zimmertemperatur stehen gelassen, damit sich das Blutserum abscheide.

Indem ich eine derartige Abkühlung verschieden lange Zeit ausführte, beobachtete ich folgende Erscheinungen: Bei einer Abkühlung von 3—18 Minuten Dauer habe ich nicht ein einziges Mal einen deutlich ausgesprochenen Anfall beobachtet. Nach einer solchen Abkühlung fühlte der Patient geringen Kopfschmerz und leichtes Frösteln; die Temperatur stieg bis auf 37,3—37,5, ohne dass Hämoglobinurie eintrat. (Vergl. Kurve Nr. 4.)



Kurve 4.
Coupierter Anfall nach einer sieben Minuten langen Abkühlung der Hand am 25. November 1902.

Bei der Untersuchung des Harns stellte sich heraus, dass derselbe Eiweissspuren und hyaline Zylinder enthielt. Indem ich den Harn, den ich den Patienten ungefähr alle Stunde entleeren liess, kryoskopisch untersuchte, bemerkte ich hochgradige Steigung des Gefrierpunktes, worauf folgende Zahlen hinweisen:

	Harnportion	vor	der	Abkühlung	—1,5 ⁰	Gefrierpunkt
1.	„	nach	„	„	—0,78⁰	„
2.	„	„	„	„	—0,58⁰	„
3.	„	„	„	„	—0,31⁰	„

Aehnliche Zahlen, wenn auch mit geringen Schwankungen, erhielt ich jedesmal, und infolgedessen glaube ich, von einer ausführlichen Beschreibung sämtlicher



Beobachtungen Abstand nehmen zu können; ich möchte nur hervorheben, dass der höchste Gefrierpunkt 0,21° betrug. Trotz vollständigen Fehlens von Hämoglobinurie war das Blutserum, welches dem abgekühlten Finger entnommen wurde, in allen diesen Experimenten stets deutlich rot gefärbt, wenn auch die Intensität der Färbung nicht immer der Dauer der Abkühlung entsprach. In dem einen Falle, in dem die Hand fünf Minuten lang abgekühlt wurde, war das Blutserum intensiver gefärbt als in einem anderen Falle, in dem die Abkühlung zwölf Minuten gedauert hatte; in der Mehrzahl der Fälle aber war die Färbung des Blutserums desto intensiver, je länger die Abkühlung gedauert hatte. Zwischen der Dauer der Abkühlung und den subjektiven Erscheinungen, sowie auch der Steigerung der Temperatur, bestanden vollkommen parallele Verhältnisse. Die Blutportion, welche 15—20 Minuten nach der Abkühlung entnommen wurde, gab ein Serum von vollständig normaler Farbe, trotzdem gerade zu dieser Zeit die subjektiven Erscheinungen mehr oder minder deutlich hervortraten.

Die Blutportion, die einem Finger der nicht abgekühlten Hand entnommen wurde, lieferte gleichfalls gefärbtes Serum, wenn sie unmittelbar nach der Abkühlung der anderen Hand entnommen wurde; bei parallelen Experimenten mit dem Blut eines abgekühlten und eines nicht abgekühlten Fingers gewann man im ersteren Falle ein intensiver gefärbtes Serum als im letzteren. — Den heftigsten Anfall habe ich bei Abkühlung der Hand in Eiswasser von 40 Minuten Dauer beobachtet. (Vergl. Kurve Nr. 5). Schon vor Ende der Abkühlungsprozedur verspürte der Patient Schüttelfrost und ziehende Schmerzen im Kreuz. Nach einer Stunde haben alle diese Erscheinungen einen äusserst heftigen Charakter angenommen; der Schüttelfrost wurde äusserst heftig; die Körpertemperatur stieg bis 40,1°, das Gesicht bekam einen leidenden Ausdruck; es stellte sich hochgradige Cyanose der Extremitäten ein; die Kopfschmerzen, die Schmerzen in den Gliedmassen und im Kreuz erreichten einen sehr hohen Grad; die Bauchwand wurde infolge der heftigen Schmerzhaftigkeit in beiden Hypochondrien stark gespannt, so dass die Palpation der Leber und der Milz unmöglich war; es kam Erbrechen hinzu, welches sich fünfmal wiederholte; der Puls zählte 120 Schläge, die Atmung 40 Züge in der Minute; dieser schwere Zustand hielt ca. 4 Stunden an; dann begannen die Erscheinungen allmählich nachzulassen, und nach 8 Stunden war der Anfall zu Ende.

Diese Versuche mit der Abkühlung der Hand lassen meines Erachtens folgende Schlüsse ziehen:

I. Die Intensität des Anfalles steht in direktem Verhältnis zu dem Grade der Abkühlung, und dauert diese letztere nur eine gewisse kurze Zeit, so kann man sämtliche Erscheinungen des Anfalls, jedoch mit Ausnahme der hauptsächlichen Erscheinung, nämlich des Auftretens von Hämoglobin im Harn hervorrufen. Diese Form von paroxysmaler Hämoglobinurie könnte man meines Erachtens als abortive Form bezeichnen.

II. Die Färbung des Blutserums mit Hämoglobin (die früheren Autoren bezeichneten diese Erscheinung irrtümlich als Hämoglobinämie) hält nur sehr kurze Zeit an und steht in keinem Verhältnis zu der Höhe des Anfalls, sowie zu der Einwirkungsdauer der Kälte, so dass man diese Erscheinung bei der Untersuchung leicht übersehen und keine Färbung bemerken kann, wenn sie auch in Wirklichkeit vorhanden wäre. Dadurch würde sich meines Erachtens das auch von mir in gewissem Grade beobachtete Missverhältnis zwischen der Dauer der Abkühlung und der Intensität der Färbung erklären lassen.

III. Die Tatsache, dass das Blutserum der Blutportion, die der abgekühlten Hand entnommen wurde, intensiver gefärbt ist als das Serum des Blutes, welches zur gleichen Zeit der nicht abgekühlten Hand entnommen wurde, lässt annehmen, dass die Zerstörung der roten Blutkörperchen ein lokaler Prozess ist und in der abgekühlten Körpergegend vor sich geht.



Durch die von Chvostek gemachte Angabe, nämlich dass der Krampf der Gefässe bei der Entstehung der paroxysmalen Hämoglobinurie eine Rolle spielt, sah ich mich (im Februar 1903) veranlasst, in dieser Richtung einige Experimente vorzunehmen, wobei ich als vasokonstriktorisches Agens Mutterkorn anwendete.

Der Patient bekam 10—30 g Mutterkorn im pulverisierten Zustande innerlich, und nach 20 Minuten wurde die erste Blutportion untersucht. Hierauf wurde das Blut drei Stunden lang alle zehn Minuten untersucht, wobei sämtliche Proben ein negatives Resultat ergeben haben, d. h. das Serum zeigte normale Färbung. Die drei Harnportionen, welche der Patient während dieser Zeit entleert hat, boten keine Abweichungen von der Norm dar.

Die bezeichnete Mutterkorngabe war also unzureichend, um bei meinem Patienten einen Anfall von Hämoglobinurie hervorzurufen. Ganz zufällig bot sich mir Gelegenheit, eine Tatsache zu beobachten, welche deutlich beweist, dass die Verengerung der Blutgefässe überhaupt unzureichend ist, um einen Anfall von Hämoglobinurie entstehen zu lassen.

Der Patient hatte während seines Aufenthalts in der Klinik Influenza überstanden. Eines Morgens verspürte er plötzlich und ganz unerwartet äusserst heftigen Schüttelfrost; bald kamen Kopf-, Rücken- und Gliederschmerzen hinzu, und zu dieser Zeit besuchte ich den Patienten im Krankensaal. Die subjektiven Erscheinungen waren denjenigen eines Anfalles von Hämoglobinurie so ähnlich, dass der Patient jeden Gedanken, dass eventl. eine andere Erkrankung vorliegen könne, zurückwies und äusserst erstaunt darüber war, dass der Anfall sich dieses Mal ohne jegliche Ursache eingestellt hatte; der Patient hatte nämlich das Bett an diesem Tage noch nicht verlassen. — Körpertemperatur 40,0°. — Ich entnahm sofort Blut zur Untersuchung des Blutserums, sammelte einige Harnportionen, und zwar jede Portion gesondert, fand aber bei der Untersuchung keine Abweichung von der Norm. Das Serum zeigte normale Färbung; im Harn waren weder Eiweisspuren, noch Zylinder, noch Hämoglobin, mit einem Worte, es lag auch nicht eine Andeutung auf einen abortiven Anfall vor. Würde aber die Behauptung Chvostek's, dass die Gefässverengerung bei der Enstehung des Anfalls von Hämoglobinurie die erste Rolle spielte, zu Recht bestehen, so würde man schwer annehmen dürfen, dass eine derartige Gefässverengerung, wie sie bei heftigem Schüttelfrost, bei plötzlicher Temperatursteigerung bis 40,0° unbedingt vorhanden sein muss, auch nicht die geringste deletäre Wirkung auf die roten Blutkörperchen ausgeübt haben konnte.

Man dürfte somit meines Erachtens in abnorm gesteigerter Erregbarkeit des vasomotorischen Zentrums kaum das Wesen der Erkrankung bei paroxysmaler Hämoglobinurie erblicken können.

In vollständiger Uebereinstimmung mit dieser These befinden sich auch die Resultate meiner Beobachtungen über die Wirkung der gefässverengernden Mittel. Chvostek hat, wie oben bereits erwähnt, mittelst Amylnitrits Anfälle von Hämoglobinurie schwächen und sogar verhüten können; später verwendete er statt Amylnitrit, dessen Wirkung bekanntlich nur eine vorübergehende ist, Nitroglyzerin.

Zunächst bekam der Patient kleine Gaben von Nitroglyzerin (je 3 Tropfen einer 1 pCt. alkoholischen Lösung); da aber diese Quantität eine deutliche Parese der Gefässe nicht erzeugte, so wurde die Gabe allmählich bis auf 9 Tropfen gesteigert, bei welcher Dosis schon deutliche Rötung des Gesichts, Gefühl von Wärme in der oberen Körperhälfte und Pulsation der Karotiden sich zeigte. Mit dieser Dosis begann ich meine Experimente.

Ich gab dem Patienten 9 Tropfen von dem Mittel und liess ihn eine gewisse Zeit auf dem Hofe des Krankenhauses spazieren gehen (das Experiment fand an einem Frosttage statt). Während dieses Spazierganges bekam der Patient nach einer Stunde die zweite Dosis des Medikaments; trotzdem entwickelte sich bei dem Patienten ein Anfall von Hämoglobinurie, der sich von den gewöhnlichen Anfällen in keiner Weise unterschied.



Nachdem ich dieses Experiment zweimal wiederholt hatte, habe ich mich überzeugt, dass der durch Nitroglyzerin hervorgerufene paretische Zustand der Gefässe bei meinem Patienten auf das Auftreten und auf den Verlauf des Hämoglobinurieanfalles gar keinen Einfluss hatte.

Hierauf nahm ich die Erforschung einer anderen Frage vor, nämlich die Frage der herabgesetzten Vitalität der roten Blutkörperchen, die nach der Ansicht einiger Autoren (Chvostek, Hayem u. a.) die Rolle des zweiten supplementären Agens bei der Entstehung der Hämoglobinurieanfälle spielen soll. Da sie bei ihren Experimenten eine Bestätigung hinsichtlich der Herabsetzung der Stabilität der roten Blutkörperchen der Kälte gegenüber nicht erhalten hatten, haben die früheren Autoren, wie gesagt, bei der Beurteilung der Frage von dem Wesen der Hämoglobinurie nichtsdestoweniger nicht ohne die Annahme auskommen können, dass die Vitalität der roten Blutkörperchen dabei doch herabgesetzt sei. Wie bereits erwähnt, hat Chvostek sogar nachgewiesen, dass die roten Blutkörperchen eines derartigen Patienten gegenüber der Uebersättigung des Blutes mit Kohlensäure weniger stabil sind, als die roten Blutkörperchen eines gesunden Menschen. Letzteres versuchte auch ich nachzuprüfen.

Zu diesem Zwecke legte ich dem Patienten in der Mitte des Oberarmes eine Esmarch'sche Binde an, um eine venöse Stauung hervorzurufen, und liess die Binde, wie es auch Chvostek tat, so lange liegen, bis sich in der Extremität heftige Schmerzen einstellten, was gewöhnlich nach ca. 30 Minuten der Fall war. Vor der Entfernung der Binde von der unterbundenen Extremität wurde derselben behufs Gewinnung von Serum Blut entnommen, desgleichen der Harn, den der Patient zu dieser Zeit entleerte, in einzelnen Portionen gesammelt und untersucht.

Es ergab sich nun, dass weder das Serum, noch der Harn irgend welche Abweichungen von der Norm aufwiesen, und somit widersprachen die von mir erzielten Resultate denjenigen von Chvostek.

Ausserdem beschloss ich auch das Verhalten der roten Blutkörperchen hypotonischen Kochsalzlösungen gegenüber zu untersuchen.

Zu diesem Zwecke benutzte ich Kochsalzlösungen in folgender Verdünnnng: 1. 0,75 pCt., 2. 0,56 pCt., 3. 0,44 pCt., 4. 0,40 pCt., 5. 0,36 pCt., 6. 0,32 pCt., 7. 0,29 pCt., 8. 0,26 pCt. Von jeder dieser Lösungen wurden 3 ccm in schmale Reagensgläschen gegossen, in welche hierauf je 2 Tropfen von dem zu untersuchenden Blut hineingegossen wurden. Die Reagensgläschen wurden dann in den auf 37° C. eingestellten Brutschrank gebracht. Nachdem sich die Formelemente niedergeschlagen hatten, wurde untersucht, in welchem Reagensglas oder — was ein und dasselbe ist — bei welcher Konzentration der Kochsalzlösung eine Auflösung der roten Blutkörperchen begann. Neben jedem Experiment mit dem Blute des Patienten wurde ein Kontroll-Experiment mit dem Blute gesunder Personen angestellt. Die Versuche ergaben folgendes Resultat:

Lösungen	Blut des an paroxymaler Hämoglobinurie leidenden Pat.	Blut eines Rekonvaleszenten nach Pleuritis	Blut eines Neurasthenikers	Blut eines Rekonvaleszenten nach Typhus
0,75 pCt. 0,56 „ 0,44 „ 0,40 „	Nirgends Spuren von Zerstörung der roten Blutkörperchen. (Die Schicht oberhalb der zu Boden niedergefallenen roten Blutkörperchen ist vollständig frei von Hämoglobin.)			
0,36 „	Keine Auflösung.	Deutl. Auflösung.	Schwache Auflös.	Deutl. Auflösung.
0,32 „	Schwache Auflös.	Deutliche Auflösung.		
0,29 „ 0,26 „	Deutliche Auflösung.			

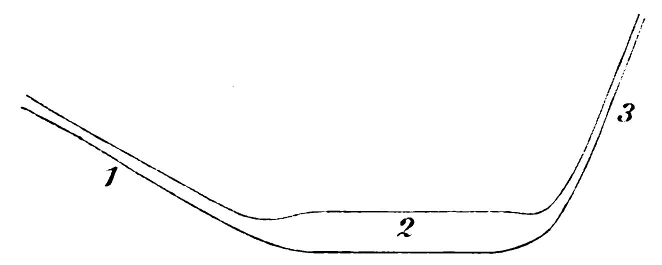


Aus der vorstehenden Tabelle geht hervor, dass die roten Blutkörperchen bei meinem Patienten den hypotonischen Lösungen gegenüber stabiler waren als diejenigen gesunder Individuen.

Trotz der negativen Befunde von Ehrlich, Hayem u. a. beschloss ich, dennoch zu prüfen, ob nicht die Kälte dasjenige schädliche Agens ist, welches das Zugrundegehen der roten Blutkörperchen bei der Hämoglobinurie verursacht. Zunächst habe ich bei der Abkühlung einer kleinen Blutportion, die ich dem Patienten in der anfallsfreien Zeit entnommen hatte, ebenso wie die vorangehenden Autoren, ein negatives Resultat erzielt. Bei den weiteren Untersuchungen ist es mir schliesslich gelungen, ein zweifelloses positives Resultat zu erzielen, sowie auch bis zu einem gewissen Grade klarzustellen, weshalb die früheren Beobachtungen in dieser Richtung stets zu einem negativen Resultat geführt haben. Alles hängt, wie es scheint, von der Art der Ausführung des Experiments ab, wie es aus den nächstfolgenden Ausführungen zu ersehen sein wird.

Bis jetzt hat man die Experimente zur Erforschung des Einflusses der Kälte auf die roten Blutkörperchen folgendermassen ausgeführt: das dem Körper entnommene Blut wurde in ein Gefäss gesammelt und bei einer gewissen Temperatur abgekühlt. Bei einer solchen Anordnung des Experiments wurde aber das Blut dem Einflusse solcher Verhältnisse ausgesetzt, die im Organismus nicht vorhanden sind. So muss vor allem das Blut, bevor es in das Gefäss gelangt, eine Luftschicht passieren, was schon auf dasselbe ungünstig einwirken kann. Ferner wird das Blut im Zustande der Ruhe abgekühlt, während die Abkühlung des Blutes im Organismus bei fortwährender Bewegung des Blutes stattfindet; dann wird im Organismus jedes einzelne Blutkörperchen abgekühlt, indem es die Hautkapillare passiert, während in den oben erwähnten Experimenten das Blut in dicker Schicht der Abkühlung unterliegt. Ausserdem verliert das Blut, indem es mit dem kalten Medium in Berührung kommt, Wasser, welches, verdunstend, sich auf den Gefässwandungen niederschlägt und dann, indem es herunterfliesst, mit dem Blute wieder in Berührung kommt und eine Auflösung der Blutkörperchen bewirken kann, so dass das etwa erzielte positive Resultat doch zweifelhaft ist (Neumeister).

Um allen diesen nachteiligen Momenten aus dem Wege zu gehen, habe ich mein Experiment folgendermassen angeordnet: Ich machte mir aus einem Glasröhrchen eine Pipette, mit starken in die Länge gezogenen Enden (etwa nach der Art der tube éfilé, die beispielsweise bei Sektionen zur Entnahme von Blut aus dem Herzen zu bakteriologischen Zwecken verwendet wird). Durch Krümmungen wurde der Pipette



1 = verengter Teil zum Durchlassen des Blutes. 2 = erweiterter Teil.
3 = verengter Teil als Kommunikation mit der Höhle der Pipette und der Aussenluft.

eine solche Form gegeben, dass man sie leicht in einen Teller legen konnte. Letzterer wurde mit Eiswasser gefüllt, und die Pipette in demselben so gelagert, dass der kapillare Teil derselben mit Ausnahme der Spitze, die zur Aufnahme des Blutes bestimmt war und aus dem Teller etwas hervorragte, ganz unter Wasser war; der erweiterte Teil der Pipette wurde gleichfalls unter Wasser gesetzt, während das andere in die Länge gezogene Ende die Bestimmung hatte, die Kommunikation der Höhle

der Pipette mit der Aussenluft zu bewerkstelligen. Dadurch, dass man die Inzisionsstelle am Finger direkt auf das entsprechende Ende der Pipette drückte, wurde erreicht, dass das Blut infolge der Kapillarität, sowie der geneigten Stellung der Pipette, zunächst in den Kapillarteil, dann in den breiten Teil derselben floss, wo es in erforderlicher Quantität gesammelt wurde.

Bei dieser Anordnung des Experiments machten sich folgende Vorteile geltend: Das aus dem Finger fliessende Blut gelangte, ohne die Luftschicht zu passieren, direkt gleichsam in ein abgekühltes Kapillargefäss, so wie es bei der Abkühlung der Körperoberfläche aus den tiefer liegenden Gefässen in die gleichfalls abgekühlten oberflächlichen Kapillaren gelangt. Indem das Blut den verengten Teil der Pipette passierte, wurde es in dünner Schicht abgekühlt und befand sich dabei in Bewegung; es erinnerten somit die Verhältnisse in dieser Richtung gewissermassen an diejenigen bei der Abkühlung des Blutes in den Hautkapillaren. Ausserdem wurde dadurch, dass das Blut in den weiten Teil der Pipette bereits in abgekühltem Zustande gelangte, die Möglichkeit einer Wasserverdunstung und einer nachfolgenden Auflösung der roten Blutkörperchen durch das kondensierte Wasser ausgeschlossen.

Nachdem ich in der geschilderten Weise zu gleicher Zeit eine Portion Blut meinem Patienten ausserhalb des Anfalls und einem gesunden Individuum entnahm, liess ich die Pipette in Eiswasser 20 Minuten lang stehen, brachte sie hierauf in Zimmertemperatur und untersuchte nach der eingetretenen Gerinnung das Blutserum. Es stellte sich nun heraus, dass das Blut meines Patienten ein Serum lieferte, welches deutlich rot gefärbt war, während das Blut des gesunden Individuums ein normal gefärbtes Serum zeigte. Ich habe dieses Experiment dreimal wiederholt und stets ein- und dasselbe Resultat erzielt. Die nächstfolgenden Kontrollversuche mit dem Blut gesunder Individuen gaben stets vollkommen normal gefärbtes Blutserum. Man muss somit annehmen, dass die oben angegebenen Mängel in der Anordnung der Experimente mit Abkühlung des Blutes ausserhalb des Organismus eventl. die Ursache der negativen Resultate gewesen sind, die meine Vorgänger hinsichtlich des Einflusses der Kälte auf die roten Blutkörperchen erzielt haben.

In Wirklichkeit ergibt es sich, dass die roten Blutkörperchen bei paroxysmaler Hämoglobinurie — wenigstens bei meinem Patienten — zweifellos eine herabgesetzte Widerstandsfähigkeit den Einwirkungen der Kälte gegenüber aufweisen. Diese Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit besteht darin, dass die Kälte in den roten Blutkörperchen gewisse Veränderungen erzeugt, die es bewirken, dass dieselben nach der Gerinnung des Blutes rasch ihr Hämoglobin dem Blutserum abgeben.

Ich muss hier noch einer weiteren von mir zufällig bemerkten Tatsache Erwähnung tun. Indem ich das Blut in die Pipette in der anfallsfreien Zeit sammelte und dieselbe bei Zimmertemperatur stehen liess, bemerkte ich, dass das Blutserum, welches sich nach der Gerinnung des Blutes absonderte, gewöhnlich am 3. bis 4., nicht selten auch am 2. Tage Hämoglobinfärbung bekam. Nachdem ich einige Kontrollversuche mit dem Blute gesunder Individuen gemacht hatte, habe ich mich überzeugt, dass die Hämoglobinfärbung des Serums bei ihnen unter gleichen Umständen bedeutend später, und zwar am 5., 6. oder sogar am 7. Tage eintrat. Wenn auch diese Methode der Bestimmung der Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen heutzutage nicht mehr angewendet wird (sie wurde einst von Maragliano angewendet), so verdient diese Erscheinung doch Beachtung. Man kann nämlich aus derselben meines Erachtens zwei hypothetische Schlüsse ziehen:

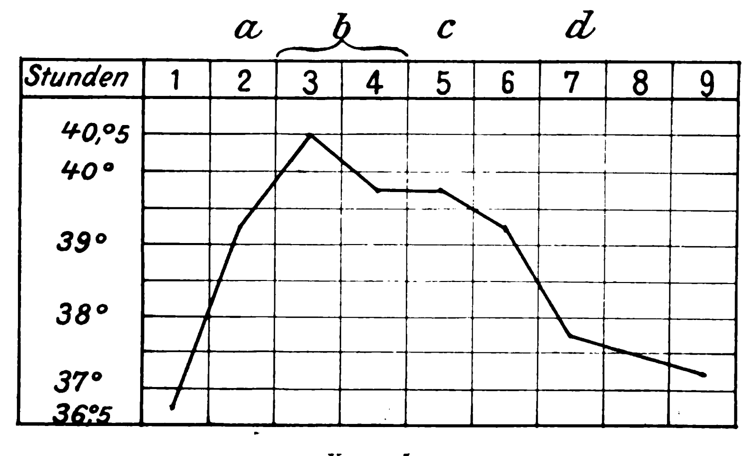
1. Die roten Butkörperchen meines Patienten zeigen im Vergleich zu denjenigen gesunder Individuen eine herabgesetzte Widerstandsfähigkeit denjenigen ungünstigen Verhältnissen gegenüber, die sie im Blutgerinnsel vorfinden.

2. Die Blutkörperchen meines Patienten sind selbst der Zimmertemperatur gegenüber, wenn sie der Einwirkung derselben längere Zeit ausgesetzt bleiben, nicht



widerstandsfähig. Die soeben beschriebene Tatsache möchte ich als eine zweite Bestätigung dessen betrachten, dass die roten Blutkörperchen meines Patienten der Kälte gegenüber weniger widerstandsfähig sind.

Die zweite Frage, die bei der Erforschung des Wesens der Hämoglobinurie nicht minder wichtig ist, ist die Frage, ob während des Anfalls Hämoglobinämie vorhanden ist oder nicht. Schon Hayem hat, wie oben erwähnt, darauf hingewiesen, dass die während des Anfalls auftretende Hämoglobinämie zu unbedeutend ist, um als Ursache, viel weniger als primäre Ursache der Hämoglobinurie zu dienen. Er geht dabei von der Betrachtung aus, dass man bei den Experimenten mit Einführung von destilliertem Wasser in das Blut eine ungeheure Anzahl von roten Blutkörperchen zerstören müsse; man müsse das Blut stark lackfarbig machen, damit das Hämoglobin in den Harn überzugehen beginne. Zu diesem Zwecke müsse man in das Blutsystem fast zweimal soviel Wasser einführen, als das Tier Blut hat; widrigenfalls trete nur Hämoglobinämie auf, während die Hämoglobinurie ausbleibe. In Anbetracht des Umstandes, dass man von Hämoglobinämie während des Anfalls bis jetzt nur auf Grund der Färbung des Blutserums sprach, wobei man das Hämoglobin des Blutserums als dasjenige des Blutplasmas deutete, hielt ich es für angebracht, mich zu überzeugen, ob man diese beiden Erscheinungen tatsächlich identifizieren darf. Diese Frage klarzustellen, gelang mir auf folgende Weise: Durch längere Abkühlung der Hand habe ich bei dem Patienten einen heftigen Anfall von Hämoglobinurie hervorgerufen (Vergl. Kurve No. 5).



Kurve 5.

Anfall nach einer 40 Minuten langen Abkühlung der Hand am 3. März 1903.

a) 5 ‰ Eiweiss; Zylinder; Hämoglobin: b) dasselbe; c) Verringerung der Hämoglobin-Quantität; d) Eiweisspuren; Hämoglobin nicht vorhanden.

Vom Beginn der Abkühlung habe ich in Abständen von 5 Minuten einem Finger der abgekühlten Hand 10 Blutportionen in physiologische Kochsalzlösung entnommen und zu dieser 0,1 pCt. oxalsauren Natrons hinzugesetzt, um einer Gerinnung vorzubeugen. Das Blut wurde in dieser Quantität entnommen, um ungefähr eine 10 pCt. Emulsion zu erhalten. Diese Lösung wurde in den Brutschrank gebracht und nach dem Niederfallen der Formelemente die Flüssigkeitsschicht oberhalb derselben untersucht. Es ergab sich, dass man in sämtlichen Proben in der Lösung weder mit den Augen, noch mit Hilfe des Spektroskops bei einer Dicke der untersuchten Schicht von 2 cm Spuren von Hämoglobin finden konnte. Nachdem ich dieses Experiment viermal mit ein- und demselben Resultat wiederholt hatte, bin ich zu dem Schlusse gelangt, dass das Blutplasma während des Anfalls gelöstes Hämoglobin nicht enthält. Um den eventuellen Einwand zu entkräften, dass das gelöste Hämoglobin hier vielleicht irgendwie gefällt werde, machte ich folgenden Kontrollversuch: Ich stellte mit dem



Blute eines gesunden Individuums eine ungefähr gleiche Emulsion, wie im vorangehenden Experiment her und setzte zu derselben eine geringe Quantität einer Lösung von Hämoglobin in physiologischer Kochsalzlösung hinzu. Nachdem die Emulsion im Brutschrank eine Zeitlang gestanden hatte und die Formelemente sich auf dem Boden des Gefässes niedergeschlagen hatten, stellte sich heraus, dass die Flüssigkeitsschicht oberhalb des Niederschlages Hämoglobinfärbung zeigte. Es ist klar, dass das Hämoglobin in vorstehendem Experiment, wenn es sich im Blute des Patienten zur Zeit des Anfalls in Lösungen befunden hätte, im Reagensglas samt den Formelementen sich nicht niedergeschlagen hätte, sondern in Lösungen geblieben wäre.

Man kann somit als erwiesen betrachten, dass es eine Hämoglobinämie während des Hämoglobinurie-Paroxysmus nicht gibt. Auf dieses Fehlen von Hämoglobinämie haben übrigens bereits früher einige Autoren hingewiesen (Lépine, Silvestrini); diese Autoren sind jedoch zu diesem Schlusse gelangt, indem sie nicht das Blutplasma, sondern das Blutserum untersuchten, welches von einer während des Anfalls entnommenen Blutportion gewonnen wurde. Auf Grund meiner Experimente kann man aber sagen, dass man während des Anfalls sowohl gefärbtes Serum, wenn man gerade den Augenblick, indem die durch die Kälte veränderten Blutkörperchen sich noch im Blutstrom befinden, trifft, wie auch nicht gefärbtes Serum, wenn man diesen Augenblick hat verstreichen lassen und das Blut zu einer Zeit untersucht, zu der die beschädigten roten Blutkörperchen schon durch die Nieren eliminiert worden sind, gewinnen. Somit dürfte die Meinungsverschiedenheit in der Frage, ob während des Anfalls Hämoglobinämie vorhanden ist oder nicht, infolge unrichtiger Anordnung des Experiments entstanden sein.

In voller Uebereinstimmung mit meinen Beobachtungen befinden sich auch diejenigen von Dr. Melnikow, von denen ich bereits gesprochen habe. Als er zum Zwecke der hämolytischen Proben das Blut seines Patienten während des Anfalls in physiologische Kochsalzlösung sammelte, bemerkte er, dass die abgestandene Flüssigkeit selbst bei einer Verdünnung von 1 : 1 keine Hämoglobinfärbung zeigte, während das Serum des gleichzeitig gewonnenen Blutes deutliche Färbung aufwies.

Hier möchte ich vorläufig die weitere Besprechung der von mir bei der Beobachtung meines Patienten erhobenen Befunde unterbrechen und den zweiten Fall von paroxysmaler Hämoglobinurie, den ich in diesem Jahr beobachtete, beschreiben.

G., 23 Jahre alt, Jude, Reservist, wurde in die Klinik am 4. Februar 1905 aufgenommen. Er erkrankte plötzlich im September 1904. Eines Morgens musste der Patient im Wagen ca. $1^1/_2$ km in leichter Kleidung zurücklegen. Da das Wetter so windig war und die Lufttemperatur ca. 0^0 betrug, so fror es den Patienten sehr stark. Als er nach Hause zurückkehrte, fühlte er noch eine Zeitlang starkes Frösteln, dann dann aber gelang es ihm, sich zu erwärmen. Als er bald darauf urinierte, bemerkte er, dass der Harn von dunkelroter Farbe war. Er erschrak heftig und wandte sich sofort an einen Arzt, der ihn nach Kiew schickte. Hier liess er sich in das städtische Alexander-Krankenhaus aufnehmen, wo er 14 Tage verblieb und täglich heisse Warmbäder bekam. Da aber die Krankheit während des Aufenthalts des Pat. im Krankenhause nicht zum Vorschein kam, so wurde der Patient nach 14 Tagen entlassen. Bald passierte es, dass der Patient wieder bei frischem, kühlem Wetter längere Zeit draussen bleiben musste; es fror ihn mächtig, und der hierauf gelassene Harn war wieder dunkelrot. Seit jener Zeit stellen sich beim Patienten nach jedesmaligem Aufenthalt im Freien bei kühler Witterung heftiger Schüttelfrost, Hitze und Schmerzen im ganzen Körper ein; es gelangen 1—2 Portionen dunkelroten Harns zur Ausscheidung, und nach einigen Stunden verschwinden alle diese Erscheinungen vollständig. Sobald der Patient die Wahrnehmung gemacht hatte, dass die geschilderten Erscheinungen bei ihm unter dem Einfluss der Kälte auftreten, war er bemüht, möglichst das Zimmer zu hüten. Vor 2 Monaten stellte sich in der rechten Kopfhälfte heftiger Schmerz ein,

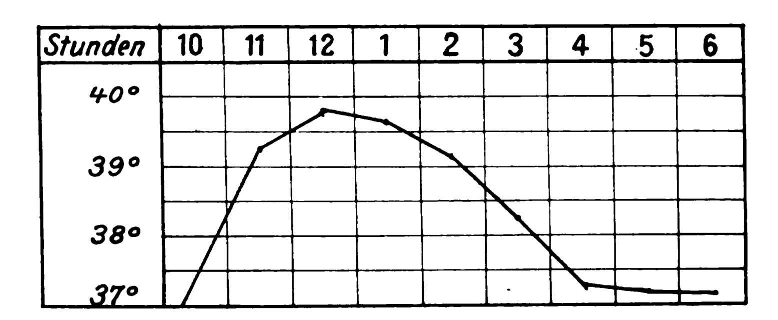
der sich seitdem fast täglich wiederholt. Vor einem Monat wurde der Patient in die therapeutische Abteilung des Kiewer Militärhospitals aufgenommen, wo man den Anfall durch Abkühlung der Füsse des Patienten im Wasser hervorrief. Von etwaigen früheren Erkrankungen gibt der Patient Lues an, an welcher er sich vor 2 Jahren angesteckt hatte. Der Patient war wegen dieser Erkrankung von Anfang an in Behandlung, hat drei Einreibungskuren durchgemacht, von denen eine jede je 32 Einreibungen umfasste; zwischen den einzelnen Kuren lag ein Abstand von 2—3 Monaten. Ausserdem hat der Patient ca. 60 g Jodkalium verbraucht. Nach der ersten Kur sind die luetischen Erscheinungen verschwunden und nicht mehr wiedergekommen, so dass die folgenden Kuren der Patient zu prophylaktischen Zwecken anwandte. In der Kindheit hat der Patient Scharlach und Typhus überstanden, vor der Erkrankung an Lues will er gesund und sogar blühend gesund gewesen sein. Gegenwärtig hat die Gesundheit des Patienten, wie er angibt, stark gelitten: Er ist blass und schwach geworden. An Malariafieber will der Patient niemals gelitten haben. Der Vater des Patienten ist siebzig Jahre alt. Jener sowohl wie die Geschwister des Patienten sind am Leben und gesund.

Status praesens: Der Patient ist von mittelmässigem Körperbau; das Fettpolster ist mässig entwickelt; Haut- und Muskelsystem normal. In der linken Kniekehle ist Schmerzhaftigkeit vorhanden. Das Gesicht und die sichtbaren Schleimhäute sind blass. Die Augenlider sind etwas ödematös. Lymphdrüsen in den Leisten, Achselhöhlen, am Ellenbogen und am Halse etwas vergrössert. Von seiten der Lungen sind bis auf die Senkung der unteren Lungengrenze um eine Rippe Veränderungen nicht vorhanden. Die Grenzen der Herzdämpfung sind normal; der zweite Aortenton ist akzentuiert. Der Puls zählt 70 Schläge in der Minute und ist ziemlich gut gefüllt; die Arterien sind deutlich sklerotisch. Die Leber ist nicht vergrössert. Die Milz lässt sich in der Tiefe nur mit Mühe palpieren. Das Abdomen ist nicht aufgetrieben, bei der Betastung nicht schmerzhaft. Stühle flüssig, nicht profus, 4—6 mal täglich, enthalten kein Blut, wohl aber Schleim in grossen Mengen. Eier von Darmparasiten wurden nicht vorgefunden. Die tägliche Harnquantität betrug 1900 ccm, das spezifische Gewicht des Harns 1018; Reaktion des Harns sauer; im Harn weder Eiweiss, noch Blut, noch Zylinder. Das Blut hat einen leichten Stich ins Rosa. Spezifisches Gewicht des Blutes 1047; Hämoglobingehalt nach Gowers ca. 70 pCt.; die Zahl der roten Blutkörperchen beträgt 3800000, diejenige der weissen 18000; die roten Blutkörperchen zeigen normale Grösse und Farbe, bilden Geldrollen; Anzeichen von Degeneration fand sich bei der Untersuchung der gefärbten Präparate nicht, desgleichen war von einer Poikylozytose nichts zu sehen. Atypische Formen von weissen Blutkörperchen nicht vorhanden; das Verhältnis der verschiedenen Formen zueinander liegt in normalen Grenzen, und zwar gibt es 30 pCt. Lymphozyten, ca. 68 pCt. polynukleäre Zellen und ca. 2—3 pCt. eosinophile Zellen.

Bei den weiteren Beobachtungen dieses Patienten suchte ich erstens diejenige Methode sowie denjenigen Grad der Abkühlung des Körpers festzustellen, bei dem sich der Hämoglobinurieanfall entwickelt, sowie auch den Charakter des Beginns und des Verlaufs des Anfalls zu ergründen. Indem ich in verschieden temperiertem Wasser zunächst einen Finger, dann die Hand, dann die unteren Extremitäten abkühlte, stellte ich fest, dass durch eine 30 Minuten lange Abkühlung eines Fingers einer Hand, selbst nach vorheriger Anlegung einer Esmarchschen Binde, welche oberhalb des Radiokarpalgelenks angelegt wurde, ein Hämoglobinurieanfall nicht hervorgerufen werden konnte; es trat nicht einmal eine abortive Form desselben ein, d. h. es wurden weder von seiten des Harns, noch von seiten des Blutes, noch von seiten des subjektiven Befindens des Patienten irgend welche Abweichungen von der Norm beobachtet. Als ich aber einmal dem Patienten die Füsse bis zu den Knöcheln 25 Minuten lang in Wasser von 6° C halten liess, entwickelte sich unmittelbar darauf ein typischer Anfall



mit heftigem Schüttelfrost, rascher Steigerung der Temperatur (vergl. Kurve 6) die in einigen Minuten ihren Höhepunkt erreicht hatte und dann innerhalb einiger Stunden allmählich zur Norm zurückgekehrt ist. Dabei bestanden hochgradige Zyanose des Ge-



Kurve 6.

Anfall nach einer 30 Minuten langen Abkühlung der Füsse.

sichts und der Extremitäten, sowie heftige Schmerzen im ganzen Körper. Der zu dieser Zeit gelassene Harn hatte die Farbe von Kaffee, mit einem Stich ins Rötliche, enthielt $2^1/_2$ pCt. Eiweiss (im unverdünnten Harn erzeugte das Esbachsche Reagens ein diffuses Gerinnsel), zahlreiche hyaline und körnige Zylinder, während rote Blutkörperchen vollständig fehlten. Die mikroskopische Untersuchung des Harns ergab deutliche Oxyhämoglobin-Absorptions-Streifen und weniger deutliche Methämoglobin-Absorptions-Streifen. Der Anfall dauerte sieben Stunden, wenn man den Anfall vom Moment des Verschwindens des Eiweisses als abgeschlossen betrachtet, dessen Ausscheidung etwas länger dauerte, als die Ausscheidung des Hämoglobins und die übrigen krankhaften Erscheinungen.

Beim weiteren Studium dieses zweiten Falles interessierte mich natürlich am meisten die Frage, ob sich meine Beobachtungen in bezug auf die Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen der Kälte gegenüber und in bezug auf das Fehlen von Hämoglobinämie während des Anfalls bestätigen werden.

Die Experimente wurden in derselben Weise ausgeführt, wie bei dem ersten Patienten. Es ergab sich, dass die roten Blutkörperchen bei dem zweiten Patienten eine noch geringere Widerstandsfähigkeit hatten als diejenigen des ersten, da das in der anfallsfreien Zeit in eine Pipette aufgenommene Blut selbst bei Zimmertemperatur 2—3 Stunden nach der Gerinnung ein Blutserum von deutlicher Hämoglobinfärbung lieferte. Als das Reagensgläschen für 20 Minuten in Eiswasser gebracht wurde, trat nach 2—3 Stunden gleichfalls Hämoglobinfärbung des Blutserums ein.

Beim Durchleiten des Blutes durch ein in Eiswasser gekühltes Kapillarröhrchen trat die Hämoglobinfärbung des Serums sehr rasch ein; bisweilen zeigte das Serum unmittelbar nach der Gerinnung des Blutes schon rote Färbung, bisweilen trat diese Färbung nach einigen Minuten ein, wobei der Grad derselben weit intensiver war, als bei der Abkühlung des Blutes im Reagensgläschen.

Auf Grund dieser Experimente kann man wohl mit Sicherheit sagen, dass die eingetretene Zerstörung der roten Blutkörperchen durch die Wirkung der Kälte bedingt war. Diese Annahme wurde durch folgendes Experiment noch augenscheinlicher.

Als ich die in der anfallsfreien Zeit gewonnene Blutportion in den Brutschrank bei 37° C. brachte, konnte man erst nach 2 Tagen beginnende Färbung des Serums beobachten. Dasselbe wurde auch dann beobachtet, wenn ich in den Brutschrank Reagensgläschen mit Blut brachte, welches zuvor 20 Minuten lang in Eiswasser abgekühlt wurde. Als ich aber das Blut durch das abgekühlte Kapillarröhrchen durchliess, übte die Temperatur des Brutschrankes keine konservierende Wirkung darauf

aus, und das abgesonderte Blutserum zeigte nach einigen Minuten intensive Hämoglobinfärbung. Nachdem ich jedes der einzelnen Experimente 4—6mal wiederholt und stets ein und dasselbe Resultat erzielt hatte, glaube ich berechtigt zu sein, den Schluss zu ziehen, dass die roten Blutkörperchen des zweiten Patienten ebenso wie diejenigen des ersten eine zweifellos herabgesetzte Widerstandsfähigkeit der Kälte gegenüber besitzen.

Was die Frage der Hämoglobinämie während des Anfalls betrifft, so stimmen auch die in dieser Richtung am zweiten Patienten gemachten Beobachtungen mit den vorigen vollständig überein.

Beim zweiten Patienten fielen die Formelemente des Blutes auf den Boden des Gefässes vor dem Eintreten der Gerinnung nieder, und so konnte man das Plasma unmittelbar ohne vorangehende Verdünnung des Blutes mit hypotonischer Kochsalzlösung untersuchen, so dass die Untersuchung sich einfacher gestaltete, als bei dem ersten Patienten und infolge dessen meiner Meinung nach als überzeugender betrachtet werden kann.

Ich habe das Experiment mehrere Male wiederholt und niemals irgend welche Hämoglobinspuren im Plasma nach der Fällung der Formelemente wahrnehmen können, unabhängig davon, ob das Blut eines abgekühlten Körperteils, oder solches, welches durch ein abgekühltes Kapillarröhrchen durchgelassen war, untersucht wurde. Das Plasma hatte sowohl in dem einen, wie in dem andern Falle vollständig normale Färbung, und nur nach der Gerinnung konnte man beobachten, wie die Hämoglobinfärbung allmählich aus den auf den Boden niedergefallenen roten Blutkörperchen zunächst in die oberhalb derselben liegende Schicht weisser Blutkörperchen (crusta flogistica), dann auch in das Serum drang. Es war also auch bei diesem Patienten während des Anfalls Hämoglobinämie nicht vorhanden.

Würde man nun die Resultate der Beobachtungen im ersten Falle mit denjenigen des zweiten vergleichen, so würde sich ergeben, dass die beiden Fälle hinsichtlich der Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen der Kälte gegenüber eine wesentliche Differenz nicht aufweisen. Nur scheinen die roten Blutkörperchen des zweiten Patienten etwas weniger widerstandsfähig zu sein, als diejenigen des ersten. Letzterer Umstand scheint der Tatsache zu widersprechen, dass bei dem zweiten Patienten zur Hervorrufung eines Anfalles eine energischere Anwendung von Kälte erforderlich war, als bei dem ersten. Dieses Missverhältnis aufzuklären, ist mir leider nicht gelungen, da der Patient eine Wiederholung der Experimente nicht gestattete.

In Anbetracht des Umstandes, dass dieser Patient zweifellos luetisch war, drängt sich einem von selbst die Frage auf, von welchem Einfluss auf die Hämoglobinurie die Jodbehandlung sein kann, mit anderen Worten, in welchem Abhängigkeitsverhältnis befindet sich die Hämoglobinurie von der luetischen Affektion, welche im Ganzen $1^1/_2$ Jahre vor dem ersten Anfall stattgefunden hatte.

Ich verordnete dem Patienten Jodnatrium (3—4 Löffel einer Lösung von 4,0 : 200,0 täglich) und wiederholte in gewissen Abständen sämtliche oben aufgezählten Untersuchungen mit dem Blute, mit Ausnahme der künstlichen Hervorrufung von Anfällen, was der Patient, wie gesagt, nicht gestattete. Was die Veränderung der morphologischen Zusammensetzung des Blutes während der Behandlung betrifft, so ergiebt sich dieselbe aus folgender Tabelle:

Tag und Monat	Anzahl der roten Blutkörperchen	Anzahl der weissen Blutkörperchen	Hämoglobin-Quantität
8. Febr.	3 800 000	18 000	70 pCt.
15. „	3 600 000	19 000	65 „



Tag und Monat	Anzahl der roten Blutkörperchen	Anzahl der weissen Blutkörperchen	Hämoglobin-Quantität
	Verordnung von Jodnatrium.		
20. Febr.	3 800 000	16 400	80 pCt.
28. „	4 000 000	12 200	80 „
8. März	4 300 000	13 600	80 „
15. „	4 100 000	8 000	85 „
24. „	4 800 000	6 800	90 „
7. April	4 800 000	7 200	88 „

Aus vorstehender Tabelle geht hervor, dass das Blut dieses Patienten im Gegensatz zum Blute des ersten Patienten in den ersten vierzehn Tagen (vom 8.—20. Februar) ein ziemlich schwaches Regenerationsvermögen hatte. Nach der Verordnung des Jodnatriums begann die Zusammensetzung des Blutes sich allmählich zu bessern und war sechs Wochen nach Beginn der Jodnatrium-Behandlung bereits fast vollständig normal, wobei die vorhandene Leukozytose verschwunden war. Wodurch die Leukozytose bedingt war, lässt sich schwer sagen; vielleicht ist dieselbe durch die frühere Lues bedingt, denn bekanntlich wird bei luetischer Affektion Leukozytose beobachtet (Prof. I. F. Selenew).

Indem ich die Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen der Kälte gegenüber vor, während und nach der Jodnatriumbehandlung prüfte, konnte ich in dieser Beziehung keine Veränderungen wahrnehmen; die Kälte übte auf die roten Blutkörperchen auch nach der Jodbehandlung eine ebenso deletäre Wirkung aus, wie vor derselben; noch mehr: der Patient bekam, sobald er ins Freie ging, jedesmal seinen Anfall; so war es auch Ende Februar, Mitte März und Anfang April.

Die Jodbehandlung vermochte somit nicht die Hämoglobinurieanfälle zu beseitigen.

Ich möchte nun die Experimente beschreiben, die ich bei meinem zweiten Patienten, durch die sehr interessanten Mitteilungen von Widal und Rostaine aus der neuesten Zeit veranlasst, vorgenommen habe. Die genannten Autoren beleuchten in ihrer Arbeit die Frage der Entstehung der Hämoglobinurie von ganz anderer Seite, indem sie das Wesen der Erkrankung auf den Einfluss der Hämolysine zurückführen. Zum Ausgangspunkt ihrer Untersuchungen machten sie die These, dass im Blute stets 3 hämolytische Körper enthalten sind, von denen zwei — das Komplement und der Ambozeptor — die Auflöser sind, während der dritte hämolytische Körper, die sogenannte substance antisensibilisatrice die ersten beiden in inaktivem Zustand festhält. Sie glaubten, dass im Blute der an Hämoglobinurie leidenden Personen die substance antisensibilisatrice sich durch Instabilität der Kälte gegenüber auszeichnet, dass sie bei Abkühlung des Körpers zerstört wird und dadurch den übrigen beiden hämolytischen Körpern die Möglichkeit gewährt, ihre Wirkung zu entfalten. Indem sie eine Reihe von Experimenten in dieser Richtung ausführten, fanden sie, wie sie erklären, ihre Annahme vollauf bestätigt und gewannen sogar ein spezifisches Serum, mit dem sie ihren Patienten vollständig zu heilen vermochten.

Um diese Angaben zu prüfen, nahm ich bei meinem Patienten eine Reihe von experimentellen Beobachtungen vor.

Nachdem ich aus einer, an einem Finger des Patienten angelegten Inzision eine genügende Quantität Blut gewonnen habe und dasselbe im Brutschrank habe gerinnen lassen, sonderte ich das Serum vom Gerinnsel so vorsichtig ab, dass dasselbe vollständig farblos war. Hierauf goss ich die erforderliche Menge von diesem Serum in ein kleines Reagensglas und kühlte es in Eiswasser 20 Minuten lang. Zu diesem

Serum setzte ich eine geringe Quantität roter Blutkörperchen hinzu, die von demselben Patienten stammten und in physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen waren. Das Ganze brachte ich dann in den Brutschrank. Nach den Angaben von Widal und Rostaine müsste bei einer solchen Anordnung des Experiments die substance antisensibilisatrice zerstört werden und infolgedessen Hämolyse eintreten. Bei meinen Experimenten ist es mir nicht ein einziges Mal gelungen, irgend welche Spuren von eingetretener Verfärbung des Serums, bzw. Auflösung der Blutkörperchen wahrzunehmen. Dasselbe Experiment habe ich mit den roten Blutkörperchen eines gesunden Individuums wiederholt und gleichfalls ein negatives Resultat erzielt.

Von der Annahme ausgehend, dass das Waschen der roten Blutkörperchen in physiologischer Kochsalzlösung deren Verhalten zur Wirkung der Hämolysine irgendwie verändert haben konnte, habe ich dasselbe Experiment mit der Modifikation wiederholt, dass ich statt gewaschener roter Blutkörperchen einfach einen Tropfen Blut nahm, welches nun der Wirkung des vorher abgekühlten, vom Kranken gewonnenen Serums ausgesetzt wurde. Das Resultat dieses Experiments war verschieden, und zwar hing dasselbe davon ab, ob der Blutstropfen dem Patienten oder einem gesunden Individuum entnommen wurde, desgleichen von der Temperatur, bei der das Experiment ausgeführt wurde.

1. Im Blutstropfen, der dem Patienten entnommen und dann in das nach oben geschilderter Weise hergestellte Serum gebracht wurde, wurde, wenn das Präparat 24 Stunden lang im Brutschrank bei 37° gehalten wurde, keine Spur von Auflösung der roten Blutkörperchen festgestellt.

2. Wurde dasselbe Blutpräparat bei Zimmertemperatur belassen, so begann nach einigen Stunden aus dem Gerinnsel[1]) in das Serum deutlich Hämoglobinfärbung überzugehen, und nach 24 Stunden war das ganze Serum rosafarben.

3. Die Prüfung eines Blutstropfens von einem gesunden Individuum ergab sowohl bei 37°, wie auch bei Zimmertemperatur ein negatives Resultat.

Es ist mir bei meinen Experimenten somit nicht gelungen, die Angaben von Widal und Rostaine zu bestätigen, und infolgedessen kommt die von diesen Autoren aufgestellte Erklärung für die Entstehung der Hämoglobinurie, wenigstens für meine Fälle, nicht in Betracht. Andererseits bestätigen dieselben Experimente, wenn direkt ein Blutstropfen und nicht ausgewaschene rote Blutkörperchen untersucht werden, den schon von mir früher ausgesprochenen Gedanken, dass die Kälte auf die roten Blutkörperchen eines an Hämoglobinurie leidenden Individuums verderblich wirkt.

Auf Grund vorstehender Ausführungen konnte man meines Erachtens zum folgenden Schlusse gelangen: Die roten Blutkörperchen erleiden, wenn sie in die Kapillargefässe der Haut eines abgekühlten Körperteils gelangen und somit einer mehr oder minder niedrigen Temperatur ausgesetzt werden, gewisse pathologische Veränderungen, die in vitro sich dadurch dokumentieren, dass diese Körperchen nach der Gerinnung des Blutes ihr Hämoglobin dem Serum abgeben. Wenn sie hierauf in den allgemeinen Blutkreislauf gelangen, so geben sie ihr Hämoglobin dem Plasma, wie man anzunehmen pflegt, nicht ab, sondern finden erst, wenn sie in die Nieren gelangt sind, in diesen letzteren Momente, die ihre endgiltige Zerstörung fördern, und geben eben hier ihr Hämoglobin ab, wodurch die Hämoglobinurie entsteht. Diese Ansicht findet bis zu einem gewissen Grade Bestätigung in demjenigen

1) Wird ein Tropfen Blut in das Serum hineingelassen, so entsteht ein kleines Gerinnsel, welche im Serum frei schwimmt.



pathologisch - anatomischen Bilde, welches Silvestrini in seinem Fall aufgestellt hat. Dieser Autor fand, wie gesagt, dass in den Harnkanälchen rote Blutkörperchen in verschiedenen Stadien der Zerstörung vorhanden waren und dass man dieselben nur in der Harnblase nicht mehr finden konnte.

Ich möchte nun versuchen, das soeben Gesagte näher ins Auge zu fassen und der Erklärung der Entstehung der Hämoglobinurie näherzutreten.

Vor allen verdient der Umstand nähere Beachtung, dass die paroxysmale Hämoglobinurie e frigore beim Menschen sich wesentlich von der experimentellen Hämoglobinurie unterscheidet, die beim Thiere entweder durch Einführung gelösten Hämoglobins, oder durch Einspritzung von Substanzen, welche die roten Blutkörperchen auflösen, so z. B. Wasser, Glyzerin, hervorgerufen wird. In diesem letzteren Falle tritt die Hämoglobinurie, wie bereits gesagt, dann ein, wenn sich eine bedeutende Quantität Hämoglobin im Plasma ($^1/_{60}$ des gesamten Hämoglobins des Blutes) angesammelt hat; bei geringerem Prozentgehalt wird das Hämoglobin von den inneren Organen verarbeitet und tritt in den Harn nicht über. Bei der paroxysmalen Hämoglobinurie des Menschen haben wir es mit ganz anderen Verhältnissen zu tun: sichtbare Spuren von im Plasma gelöstem Hämoglobin sind nicht vorhanden, und doch findet man Hämoglobin im Harn in bedeutender Quantität. Man muss augenscheinlich hier annehmen, dass die Nieren sowohl an der Abspaltung des Hämoglobins vom Stroma der roten Blutkörperchen, wie auch an der Elimination desselben aus dem Organismus aktiven Anteil nehmen. Die früheren Autoren haben gleichfalls mehrere Male auf die hervorragende Rolle, welche die Nieren bei der in Rede stehenden Erkrankung spielen, hingewiesen (Mackenzie, Murri), dabei aber stets den vorangehenden pathologischen Zustand dieses Organs als die Grundlage der Krankheit betrachtet. Was mich betrifft, so muss ich sagen, dass die Nierenerkrankung in diesem Falle eine sekundäre Erscheinung ist, während die Rolle der Nieren bei der Entstehung des Hämoglobinurieanfalls nur darin besteht, dass sie aus dem Organismus eine ihm fremde Substanz, als welches das Hämoglobin der zu Grunde gegangenen roten Blutkörperchen betrachtet werden muss, eliminieren.

Um möglichst klar zu stellen, warum bei der experimentellen Hämoglobinurie hochgradige Hämoglobinämie beobachtet wird, während in den von mir beschriebenen Fällen eine solche nicht vorhanden war, möchte ich einige Daten aus der allgemeinen Pathologie mitteilen.

Bekanntlich gibt es eine ganze Reihe von Eiweissubstanzen, die, in das Blut eingeführt, bald im Harn auftreten. Die Schnelligkeit, mit der diese Substanzen in den Harn übergehen, ist für verschiedene Eiweisskörper verschieden. Beispielsweise sammelt sich Gelatine, wenn sie auch in höherem Prozentgehalt, als sie im Blute zirkuliert, durch den



Harn ausgeschieden wird, im Blute doch in ziemlich bedeutender Quantität an (Gawrillow). Besonderes Interesse bietet in dieser Beziehung die vor kurzem erschienene Arbeit von Camus, dem es gelungen ist, bei Tieren zwei Arten von experimenteller Hämoglobinurie zu erzeugen, und zwar die eine mit kaum feststellbarer Hämoglobinämie und die andere mit stark ausgesprochener Hämoglobinämie. Das Experiment gestaltete sich dabei folgendermassen: wenn er dem Versuchstier in das Blut Hämoglobin injizierte, welches durch Auflösung von roten Blutkörperchen in destilliertem Wasser gewonnen wurde, so trat wie immer zunächst Hämoglobinämie ein, dann aber, als der Prozentgehalt des Hämoglobins im Plasma eine hohe Ziffer erreichte, kam auch Hämoglobinurie hinzu. Injizierte er aber Hämoglobin, welches aus Muskeln gewonnen wurde, nämlich das sogenannte Muskelhämoglobin, so zeigte sich im Gegenteil Hämoglobinurie in stark ausgesprochener Form schon dann, wenn im Plasma kaum Spuren von Hämoglobin gefunden werden konnten.

Daraus geht hervor, dass der Organismus sich verschiedenen Eiweissubstanzen, die ihm fremd sind, oder den sogenannten heterogenen Eiweissubstanzen gegenüber verschieden verhält. Zwar werden alle Eiweissubstanzen früher oder später durch die Nieren ausgeschieden, diese Ausscheidung geht aber je nach der Eiweissart mit verschiedener Intensität vor sich. Die Nieren zeigen dabei in weitem Masse ihre Fähigkeit, sich den an sie gestellten Forderungen anzupassen, und während der eine Körper, beispielsweise eine Lösung von Hämoglobin in destilliertem Wasser, sich im Blutplasma in grosser Quantität frei ansammelt und somit als mehr oder minder indifferenter Körper erscheint, erzeugt ein anderer Körper, wie das Muskelhämoglobin, anscheinend gewisse Reizung des Nierenepithels und geht infolgedessen rasch in den Harn über. Von diesem Standpunkt aus besitzen rote Blutkörperchen, die durch die Kälte zu Grunde gegangen sind, wie man annehmen muss, stark ausgesprochene reizende Eigenschaften, und infolgedessen geht die Zerstörung derselben samt der Eliminierung des Hämoglobins so rasch vor sich, dass es nicht gelingt, im Blutplasma Hämoglobinspuren nachzuweisen, und infolgedessen sich Hämoglobinurie ohne Hämoglobinämie entwickelt.

Sämtliche Erscheinungen, die den Hämoglobinurieanfall begleiten, müssen augenscheinlich als Reaktion des Organismus auf die durch die Kälte zugrunde gegangenen roten Blutkörperchen, die in das Blut und die Organe gelangt sind und hier als heterogene Eiweissubstanzen reizende (giftige) Eigenschaften entfalten, gelten. In den Nieren können sie gleichsam rasch vorübergehende akute Nephritis, in der Leber und in der Milz vorübergehende Hyperämie, nebst Schwellung des Parenchyms, sowie Dehnung und Schmerzen in der Gegend des betreffenden Organs hervorrufen. Die heftigen Schmerzen in den Knochen, die bei paroxys-



maler Hämoglobinurie auftreten, weisen darauf hin, dass auch das Knochenmark eine gewisse Reizung erleidet. Die allgemeine Schmerzhaftigkeit, das schlechte subjektive Befinden, die Kopfschmerzen, das sich während des Anfalls wiederholende Erbrechen sprechen von einer Wirkung des Giftes auch auf das Nervensystem. Als eine ebensolche Manifestation der Reaktion von seiten des Organismus muss man auch die Temperatursteigerung betrachten.

Man dürfte somit an der Hand sämtlicher vorstehenden Ausführungen meines Erachtens zu dem Schlusse gelangen können, dass der paroxysmalen Hämoglobinurie weder Autointoxikation, noch eine Erkrankung des Stoffwechsels, noch eine Affektion des Nervensystems, wie die früheren Autoren glaubten, zugrunde liegt, dass sie vielmehr eine besondere Erkrankung der roten Blutkörperchen darstellt, welche sehr wahrscheinlich durch irgend eine Erkrankung der blutbildenden Organe bedingt ist. Die roten Blutkörperchen werden allem Anschein nach mit irgend einem Defekt produziert, der sie für Kälte sehr empfindlich macht, während gesunde rote Blutkörperchen sich der Kälte gegenüber relativ widerstandsfähig zeigen.

Noch einige Worte über die Prognose und die Behandlung der paroxysmalen Hämoglobinurie.

Da die Krankheit im allgemeinen Jahre andauert, so entziehen sich die Patienten meistens der Beobachtung, und aus diesem Grunde vermag die Literatur nur ziemlich spärliche Berichte über den Ausgang der Krankheit aufzuweisen.

Jedenfalls kann man in der Literatur Angaben finden, dass eine Genesung möglich ist, dass aber dieselbe häufig nur eine vorübergehende ist, und dass nach einem gewissen Zeitraum, manchmal nach einigen Jahren, die Krankheitssymptome sich wieder einstellen (Eichhorst, Donath). Ich selbst habe meinen ersten Patienten drei Jahre lang beobachten können.

Am 12. März 1904, d. h. ein Jahr nach der Entlassung liess sich der Patient auf meine Bitte hin wieder in die Klinik aufnehmen. Es stellte sich heraus, dass er seit seiner Entlassung aus der Klinik nicht einen einzigen Anfall von Hämoglobinurie gehabt hatte, trotzdem er im Sommer im Flusse gebadet hatte und im Winter selbst bei starken Frostwetter spazieren gegangen war. Diesmal ergab die Untersuchung des Blutes keine Abweichungen von der Norm sowohl in qualitativer, wie in quantitativer Beziehung; die Zahl der roten Blutkörperchen betrug 5 : 100000, diejenige der weissen 7 : 600, die Hämoglobinquantität nach Gowers 90 pCt. Von seiten des Harns kein Anhaltspunkt für die Annahme einer Nierenerkrankung. Durch Abkühlung der Hand in Eiswasser konnte selbst bei einer Dauer von 20 Minuten auch nicht eine Andeutung auf einen Anfall hervorgerufen werden; das subjektive Befinden war nicht verändert, die Temperatur stieg nicht, das Blutserum zeigte normale Färbung, der Harn enthielt weder Eiweiss, noch Zylinder. Erst nach einem etwa 15 Minuten langen Fussbad von 8° R. gelang es, kaum wahrnehmbare Spuren von Eiweiss und einige hyaline Cylinder im Harn zu finden. Die Temperatur stieg dabei bis 37°,3; von den subjektiven Erscheinungen bestand sehr leichter Kopfschmerz. Schliesslich liess ich



den Patienten ein Wannenbad von 22° R. nehmen und so lange im Bade bleiben, bis sich starkes Frösteln einstellte. Aber auch diesmal war das Resultat kein ergiebigeres als dasjenige bei der Anwendung des Fussbades. Die Prüfung der roten Blutkörperchen auf deren Wiederstandsfähigkeit der Kälte gegenüber mittelst eines Kapillarröhrchens ergab ein negatives Resultat. Die Prüfung der Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen der hypotonischen Kochsalzlösung gegenüber ergab dasselbe Resultat wie früher, d. h. eine gewisse Steigerung im Vergleich zu dem Blute gesunder Individuen.

Zum letzten Mal sah ich den Patienten im Januar 1905; durch Befragen stellte ich fest, dass der Patient, nachdem er im März 1904 die Klinik verlassen hatte, wieder an Anfällen von Hämoglobinurie zu leiden begonnen habe. Selbst solche Temperaturen, wie man sie an kühleren Sommertagen hat, riefen bei dem Patienten angeblich Anfälle hervor. Im Herbst begann die Empfindlichkeit der Kälte gegenüber nachzulassen, und im Winter bedurfte es schon einer bedeutenden und andauernden Abkühlung, um einen Anfall hervorzurufen. Diesmal gelang es mir nicht einmal durch eine 30 Minuten dauernde Abkühlung der Hand einen Anfall hervorzurufen, trotzdem der Patient zu dieser Zeit zu Hause einen Anfall gehabt, nachdem er den ganzen Tag draussen bei Frostwetter geweilt hatte. (Der Patient kam zu mir ambulatorisch, weil er wegen privater Verhältnisse sich in die Klinik nicht aufnehmen lassen konnte). Energischere Abkühlung konnte ich nicht anwenden, da der Patient eine solche nicht gestattete. Die Untersuchung des Blutes ergab normale morphologische und quantitative Zusammenstellung. Der Harn zeigte gar keine Veränderungen. Durch das Durchlassen von Blut durch ein abgekühltes Kapillarröhrchen konnte eine gewisse Andeutung auf Zerstörung von roten Blutkörperchen bewirkt werden, d. h. das Serum bekam eine unbedeutende Rosafärbung.

Dieser Fall beweist also, dass bei der in Rede stehenden Erkrankung eine bedeutende Besserung erzielt werden kann, die bisweilen ziemlich lange anhält.

Was die Behandlung betrifft, so bekam der Patient Jodnatrium (4,0 : 200,0, davon drei Esslöffel voll täglich) während seines ersten Aufenthalts in der Klinik (vom Januar bis April 1902) sowohl, wie auch während seines zweiten Aufenthalts in der Klinik (von Anfang November 1902 bis Mitte Mai 1903), mit einer Unterbrechung von sechs Wochen; im ganzen hat der Patient ca. 170 g Jodnatrium verbraucht. Der zweite Patient bekam Jodnatrium ca. $1^1/_2$ Monate lang (im ganzen verblieb er in der Klinik $2^1/_4$ Monat). Ein Nachlassen der Anfälle ist bei diesem Patienten nicht erfolgt; von der Verringerung der Leukozytose, der Vergrösserung der Anzahl der roten Blutkörperchen und der Hämoglobinmenge war oben die Rede.

Hinsichtlich der Aetiologie der Erkrankung des zweiten Patienten muss man unwillkürlich an einen Zusammenhang zwischen der Hämoglobinurie und der vor $1^1/_2$ Jahren vom Patienten acquirierten Lues denken. Dass auf dem Boden der Lues sich paroxysmale Hämoglobinurie entwickeln kann, geht aus positiven Angaben der Literatur hervor, so z. B. aus dem eklatanten Falle von N. W. Kwassowoj. In solchen Fällen führten Jodnatriumgaben rasch zum Verschwinden der Symptome. Bei meinem Patienten hat allerdings das Jodnatrium keine Wirkung gehabt; jedoch ist in Betracht zu ziehen, dass die Jodnatriumbehandlung



nur ziemlich kurze Zeit gedauert, und eine Quecksilberbehandlung überhaupt nicht stattgefunden hat, so dass der negative Erfolg noch keineswegs gegen den angenommenen Zusammenhang zwischen paroxysmaler Hämoglobinurie und Lues spricht.

Was die Malaria betrifft, die in der Literatur als reine Ursache der Hämoglobinurie angegeben wird, so waren in der Anamnese bezügliche Angaben überhaupt nicht vorhanden.

Die Aetiologie des ersten Patienten ist weniger klar. Der Patient hat an Malaria vor 20 Jahren nur ca. 14 Tage lang gelitten und seitdem keine Malariasymptome mehr gehabt; infolgedessen ist es schwer anzunehmen, dass sich die Krankheit gerade auf dem Boden der Malaria entwickelt haben sollte. Was die Lues betrifft, so hat der Patient zwar in der Anamnese bezügliche Angaben nicht gemacht, nichtsdestoweniger lässt sich die Eventualität einer luetischen Erscheinung nicht ohne weiteres von der Hand weisen: der Patient sprach nämlich von einem Geschwür, das er einmal hatte, und solche Angaben müssen stets gewissen Verdacht erregen; ausserdem ist noch zu beachten, dass die Jodnatriumbehandlung immerhin ein gewisses positives Resultat ergeben hat.

Literatur.

1. Chvostek, Ueber das Wesen der paroxysmalen Hämoglobinurie. Leipzig 1904. — 2. Eulenburg, Real-Enzyklopädie der medizinischen Wissenschaften. Band VI. Aufsatz von Prof. M. I. Afanasjew. — 3. M. Otto, Deutsche med. Wochenschrift, 1902. — 4. N. W. Kwassowoj, Ueber einen Fall von paroxysmaler Hämoglobinurie (e frigore) bei einem 10jährigen Knaben. Wratsch 1900, No. 22, S. 692. — 5. Tauber, Hämoglobinurie nach geplatzter Tubargravidität. Deutsche med. Wochenschr., 1902, S. 304. — 6. Michaelis, Ueber eine neue Form der Hämoglobinurie. Ibidem, 1904, No. 15. — 7. Hayem, Leçon sur les maladies du sang. Paris 1901. — 8. Ehrlich, Charité-Annalen 1885, Band X, Seite 142. — 9. Chvostek, La Semaine Médicale, 1889, S. 407. — 10. Mannaberg und Donath, Ueber paroxysmale Hämoglobinurie. Deutsches Archiv für klin. Medizin, 1900, Seite 285. — 11. Burckhard, Berliner klin. Wochenschr., Seite 29. — 12. Kretz, Ibidem. — 13. Donath, Beiträge zur Lehre von der paroxymalen Kältehämoglobinurie. Zeitschr. f. klin. Medizin, Band 52. — 14. L. A. Tarasewitsch, Zur Lehre der Hämolysine. Odessaer Dissertation 1902. — 15. Neumeister, Lehrbuch der physiologischen Chemie. Band II, Seite 152, Ausgabe 1901. — 16. M. G. Schklarewitsch, Experimentelle Bestimmung der Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen bei verschiedenen Erkrankungen mittelst spezifischen hämolytischen Serums. Petersburger Dissertation, 1902. — 17. I. F. Selenew, Zur Frage der luetischen und der Quecksilber-Chloroanämie. Petersburger Dissertation, 1892. — 18. Widal et Rostaine, Comptes rendus de la société de Biologie, 1905, No. 7—8. — 19. P. I. Gawrilow, Ueber die Ausscheidung der Gelatine durch die Nieren. Kiewer Dissertation, 1903. — 20. Camus, Paroxysmale Hämoglobinurie. Pariser Dissertation, 1904. — 21. Eichhorst, Lehrbuch der spez. Pathologie und Therapie, Band IV, Ausgabe 1898.



XXXI.

Aus dem chem. Laboratorium der k. k. Universitäts-Kinderklinik in Wien.
(Hofrat Prof. Dr. Th. Escherich.)

Ein Beitrag zur Physiologie des Chlorstoffwechsels und seiner Beziehungen zur Wasserausscheidung und zur Körpergewichtskurve.

Von

Dr. **Ottokar Grüner.**

(Hierzu Tafel VII.)

Der Kochsalzstoffwechsel ist im Laufe der letzten Jahre Gegenstand zahlreicher Untersuchungen geworden. Durch die Entdeckung des ursächlichen Zusammenhanges zwischen Kochsalzretention und Entstehung von Hydropsien, durch die erfolgreiche Einführung der chlorarmen Diät zur Bekämpfung derselben (Strauss, Widal, Achard) ist dieses Thema aus dem Kreis exklusiv theoretischer Forschung auch dem Interesse des Klinikers, des praktischen Arztes näher gerückt, und eine stattliche Anzahl von Arbeiten legt hiervon ein beredtes Zeugnis ab.

Es kann hier nicht meine Aufgabe sein, auf die weitläufige Literatur näher einzugehen.[1]) Lückenlos ist dieselbe jedoch noch keineswegs, und eine dieser Lücken möchte die folgende Arbeit ausfüllen.

Die meisten Untersuchungen beschäftigen sich mit dem Kochsalzstoffwechsel bei Nieren- und Herzkranken oder bei Tieren, deren Nieren durch schwere Eingriffe, durch Exstirpation, Ureterenunterbindung oder schwere Intoxikation mit Nierengiften ausser Funktion gesetzt sind. Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurde besonderes Gewicht gelegt auf die alimentäre Chlorprobe, d. h. auf die Art und Weise, wie ein nach relativ chlorarmer oder chlorfreier Diät gereichtes grösseres Kochsalzquantum durch die Nieren eliminiert wird. Im allgemeinen findet sich bei inkompensierten Nieren- und Herzkrankheiten eine Verzögerung

1) Ausführliche Literaturangaben in Albu und Neuberg, Mineralstoffwechsel. Berlin 1906. — Brogsitter, Der Kochsalzstoffwechsel. Inaug.-Diss. Berlin 1906. — Georgopulos, Experim. Beiträge zur Frage der Nierenwassersucht. Diese Zeitschr. 1906. Bd. 60.



dieser Ausscheidung, deren Grad diagnostische und prognostische Schlüsse zulässt.

Beim gesunden Menschen wurden derartige Untersuchungen meist nur als Kontrollversuche oder an Hungernden angestellt und erstreckten sich über einen viel zu kurzen Zeitraum, als dass daraus ein tieferer Einblick in die Physiologie des Kochsalzstoffwechsels gewonnen werden könnte. Zudem blieb in den meisten Fällen, speziell in der älteren Literatur, die für die Ausscheidung doch in erster Linie massgebende Chloreinfuhr unberücksichtigt oder wurde nur beiläufig abgeschätzt; ebenso unterblieb vielfach die kaum weniger wichtige Bestimmung der gleichzeitigen Wasseraufnahme und -ausscheidung, und so kann man noch heute die ganz willkürliche Angabe finden, der „normale Kochsalzgehalt" des Harnes betrage ca. 12 pM.

Immerhin liegen auch einzelne Chlorversuche am gesunden Menschen vor. Nagelschmidt[1]), ein Schüler Strauss', fand, dass bei Nierengesunden, die früh nüchtern 25 g NaCl in 250 ccm Wasser einnahmen, der Chloridgehalt des Harns rasch anstieg, nach 2 Stunden sein Maximum erreichte und nach etwa 5 Stunden wieder zurückgegangen war.

Köppe[2]) nahm selbst nüchtern 10 g ClNa in 200 ccm Wasser und bestimmte den osmotischen Druck seines Blutes mittelst des Hämatokriten; er fand schon nach 20 Minuten eine Zunahme der Gefrierpunktserniedrigung im Blut, die nach 4 Stunden noch nicht das Maximum überschritten hatte.

Von besonderer Wichtigkeit scheinen mir die Versuche von Widal und Javal[3]) an drei gesunden Erwachsenen zu sein. Ihre Versuchspersonen erhielten zuerst 3 Tage lang eine kochsalzreiche Kost (mit 15—20 g ClNa). Während dieser 3 Tage bestand Kochsalz- und Körpergleichgewicht. Dann wurde plötzlich zu einer möglichst chlorarmen Diät übergegangen (0,5—1 g ClNa) und dieselbe 7 Tage beibehalten. Am ersten dieser chlorarmen Tage trat (bei der geeigneten Versuchsperson) ein Körpergewichtsabfall um 1000 g ein, begleitet von Polyurie und einer Mehrausscheidung von ClNa um 7 g; es ist ohne weiteres klar, dass dieser Gewichtsabfall durch Ausscheidung einer annähernd physiologischen Kochsalzlösung bedingt war, dass der Organismus entchlort und entwässert wurde. In den folgenden 2 Tagen wurden noch um weitere 5 g mehr ausgeschieden, das Körpergewicht sank noch um 700 g. Die weiteren 4 chlorarmen Tage bestand Chlor- und annähernd auch Körpergleichgewicht. Dann erfolgte ebenso plötzlich wieder Rückkehr zur chlorreichen Kost: am ersten Tag Retention von 14 g NaCl unter

1) Nagelschmidt, Ueber alimentäre Beeinflussung des osmotischen Druckes des Blutes bei Mensch und Tier. Diese Zeitschr. 1901. S. 271.

2) Köppe, Physikalische Chemie in der Medizin. Wien 1900.

3) Widal et Javal, Variation de la chloruration et de l'hydratation de l'organisme sain. Paris 1904.



Oligurie mit einem Gewichtsanstieg um 800 g, am zweiten Tag Retention von 8 g und Gewichtsanstieg um 1000 g, dann erst stellt sich wieder das Gleichgewicht her.

Nicht nur dem hydropischen Organismus also, auch dem normalen Körper kann ohne Schaden durch solchen Diätwechsel Wasser und Salz entzogen und auch wieder einverleibt werden. Ich selbst[1]) beobachtete bei einem gesunden, aber früh geborenen, 3000 g schweren Säugling, dem zu seiner gewohnten Diät (Ammenmilch) 2 g NaCl gegeben wurden, in den ersten 24 Stunden einen Gewichtsanstieg um 115 g bei einer Retention von 1,3 g NaCl. Ich war damals unter dem Eindruck der Chlorretention bei nierenkranken Kindern der Ansicht, dass auch die gesunde, zumal frühgeborene Niere nicht imstande sei, auf eine so rasche und ungewohnte Zunahme der Chlorzufuhr mit entsprechender Promptheit zu reagieren, nachdem eine aktive Chlorretention durch „chlorhungriges" Gewebe bei einem physiologisch ernährten Säugling nicht wahrscheinlich war. Dem widersprechen jedoch die Befunde von Nagelschmidt, der sehr rasch eine wesentliche Steigerung des Kochsalzgehaltes im Harn konstatieren konnte, welche Steigerung bereits nach 4—5 Stunden wieder abklang. Weil die ganze eingeführte Kochsalzmenge von 25 g nach dieser Zeit ausgeschieden war? Durchaus nicht; es hatte noch nicht die Hälfte davon den Organismus wieder verlassen. Wo war der Rest geblieben? Gelangte er später erst zur allmählichen Ausscheidung, blieb er in den Körperflüssigkeiten oder in den Geweben (Sero- oder Historetention nach Strauss) retiniert?

Eine einwandsfreie Lösung dieser Fragen schien mir nur möglich auf Grund eines exakten Stoffwechselversuches am Gesunden bei möglichst gleichförmiger, nicht allzu kochsalzarmer Ernährung, mit genauer und in kurzen Intervallen vorzunehmender Bestimmung der Kochsalz- und Wasserbilanz unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Körpergewichtsschwankungen. Für die Genauigkeit und Verlässlichkeit eines solchen Versuches bot wohl die Vornahme desselben am eigenen gesunden Körper die sicherste Gewähr.

Ich unterzog mich daher durch 9 Tage folgendem Regime (16. bis 25. November 1906): die tägliche Nahrung bestand in $3\frac{1}{2}$ Liter kalter roher Milch und 400—500 g ohne Kochsalz gebackenen Brotes. Damit war das Kalorienbedürfnis des Körpers selbst im Hinblick auf die immerhin beträchtliche Arbeitsleistung bei der fortlaufenden statistischen und chemischen Verarbeitung des Versuchsmateriales wohl mehr als genügend gedeckt. Diese Nahrungsmenge verteilte sich auf sieben gleiche Mahlzeiten, bestehend aus je $\frac{1}{2}$ Liter Milch und 60—80 g Brot, die von 7 Uhr früh, dem Beginn jedes Versuchstages, bis 19 Uhr (= 7 Uhr

1) Grüner, Ueber den Einfluss des Kochsalzes auf die Hydropsien des Kindesalters. Jahrb. f. Kinderheilkunde. Nov. 1906.



abends) in genau 2stündigen Intervallen (nach genauer Volums-, bezw. Gewichtsbestimmung) eingenommen wurden. Es erscheint mir von Wichtigkeit zu betonen, dass diese Diät durchaus angenehm empfunden und gut vertragen wurde. Unmittelbar vor jeder Mahlzeit wurde die Harnblase spontan entleert und das Körpergewicht bestimmt. Weitere Harnentleerungen fanden um 21 Uhr und, nach durchschnittlich siebensündigem Schlaf, um 5 Uhr statt. (An einzelnen Tagen auch um 23 Uhr und um 2 Uhr).

Durch diese Versuchsanordnung mit häufigen Mahlzeiten dürften jene unsere Zwecke störenden Schwankungen in der täglichen Chlorausscheidung ausgeschaltet sein, die nach den interessanten Untersuchungen von Müller und Saxl [1]) nach einzelnen grösseren Mahlzeiten entsprechend der Magenresorption, dann der Magensäurebildung und schliesslich der Darmresorption auftreten.

Die drei ersten Tage dienten als Vorversuch, um den Stoffwechsel auf die ungewohnte Kost einzustellen, speziell um Chlor- und Körpergleichgewicht herzustellen, was auch gelang. Am vierten Tag wurden in der zweiten Mahlzeit (nicht in der ersten, um das störende Moment der Nüchternheit auszuschliessen) 10 g Kochsalz nebst 0,1 g Methylenblau gelöst getrunken, um den Einfluss einer bei vollkommenem Chlor- und Körpergleichgewicht eingenommenen grösseren Kochsalzmenge auf Chlorausscheidung, Diurese und Körpergewicht festzustellen. Die nächsten zwei Tage dienten dazu, diesen Einfluss möglichst abklingen zu lassen. Am 7. Versuchstag wurde Kochsalz in steigenden Dosen, und zwar in der zweiten Mahlzeit 2, in der dritten 4, in der vierten 6 g eingenommen, und von da an bis zum Schluss des 9. Versuchstages jeder Mahlzeit 2 g Kochsalz beigegeben. Damit war jene Chlorzufuhr erreicht, die etwa unserer gewöhnlichen Kost entspricht (ca. 20 g), während bei reiner Milchdiät die tägliche Aufnahme nur 5,6 g betrug.

Der innerhalb enger Grenzen schwankende Chloridgehalt der Kuhmilch wurde im Durchschnitt auf 1,6 pM. bestimmt. Das ungesalzene Brot enthielt nur ca. 0,15 pM. Was den Stuhl betrifft, so stimmen alle Autoren überein, dass derselbe, ausser bei profusen Diarrhoen keine in Betracht kommenden Mengen von Chloriden enthält. Bei meinem Versuch war derselbe meist sehr fest und trocken, täglich 2—300 g, nur am 5. Versuchstag erfolgten nach Einnahme von Tierkohle zum Zweck der Abgrenzung unter vorübergehender lebhafter Peristaltik 2 spärliche dünne Stühle. Bestimmt wurde nur der Chloridgehalt des Stuhles vom „chlorarmen" 6. Versuchstag mit 0,2 pM. und der des Gesamtstuhles der 3 letzten „chlorreichen" Tage mit 0,3 pM., Werte, die hinter den gewöhnlich angegebenen noch wesentlich zurückstehen. Die Kochsalzresorption war somit eine vollkommene, der minimale Chlorverlust im Stuhl deckte sich ziemlich genau mit jener Menge, die im chlorarmen Brot enthalten war, und konnte somit ebenso wie diese vernachlässigt werden.

Die genauen Resultate sind aus den Tabellen sowie aus der alles zusammenfassenden Kurve zu ersehen. Dieselbe enthält: die 2stündliche Chloraufnahme, die

1) Müller und Saxl, Die Chloridausscheidung im Harn und ihre Beziehung zu den Verdauungsvorgängen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 56. 1905.



absoluten Chlormengen (nach Volhard auf NaCl berechnet) sowie den Promillegehalt der 2stündlichen Harnportionen, das spezifische Gewicht derselben, ferner die ansteigenden Kurven der täglichen Kochsalzaufnahme und -ausscheidung, aus deren Differenz sowohl die 2stündliche als auch die ganztägige Kochsalzbilanz ersichtlich ist. Die arithmetische Summation dieser Bilanzen ergibt die nächste, wichtigste Kurve. Dieselbe stellt den relativen Chloridbestand des Organismus dar. Stand derselbe zu Beginn des Versuches auf Null (der absolute dürfte ca. 200 g betragen), so musste er durch Chlormehrausscheidung sinken, durch jede Retention wieder ansteigen. Erfolgte diese Retention oder Mehrausscheidung in Form einer annähernd physiologischen oder besser gesagt isotonischen Kochsalzlösung wie bei Kranken mit Oedemen, so müssen ihre Schwankungen mit denen der folgenden Körpergewichtskurve parallel gehen, wenigstens mit den 24stündigen Schwankungen derselben. Auffallen dürften bei Betrachtung der 2stündlichen Körpergewichtskurve die grossen, bis zu 1850 g betragenden Differenzen zwischen Morgen- und Abendgewicht, Differenzen, die beim gesunden Menschen bisher kaum bekannt oder beachtet sein dürften und die deutlich zeigen, wie wichtig es bei fortlaufenden Wägungen ist, dieselben stets zur selben Zeit und zwar nur früh nüchtern vorzunehmen!

Ferner sind dargestellt die 2stündlichen Mengen der Flüssigkeitsaufnahme und -ausscheidung. Die grösste Harnportion entspricht naturgemäss dem nach meist 8stündiger Pause gelassenen Morgenharn. Uebrigens wurde die Blase auch noch unmittelbar vor der ersten Mahlzeit entleert. Diese kleinste Portion gilt immer als letzte des entsprechenden Tages.

Die nächste Rubrik gibt die ansteigenden Kurven der 24stündigen Flüssigkeitsaufnahme und -ausscheidung durch die Nieren. Ausserdem habe ich versucht — dies war der Hauptzweck der 2stündlichen Wägung — mittels einer einfachen Gleichung aus dem jeweiligen Körpergewicht, dem Gewicht der eingenommenen Nahrung und dem des ausgeschiedenen Harnes sowie der Fäzes jenen Körpergewichtsverlust zu bestimmen, der gleichzusetzen ist der gasförmigen Wasserausscheidung durch die Lungen und durch die Haut (Perspiratio insensibilis). Es ist nämlich bekannt, dass — bei gleichbleibender Luftfeuchtigkeit — diese Wasserabgabe hauptsächlich abhängt vom osmotischen Druck des Blutes, dass Steigerung desselben eine Verminderung dieser Verdunstung herbeiführt und umgekehrt (v. Koranyi), und ich selbst konnte bei dem oben erwähnten Säugling zeigen, dass die durch Kochsalz hervorgerufene Wasserretention nicht durch eine Verminderung der Diurese, sondern durch verminderte gasförmige Wasserabgabe bedingt war. Es muss aber betont werden, dass diese Art der Berechnung mehrere unvermeidliche Fehlerquellen in sich birgt und nur für längere als 2stündliche Versuchsperioden verwertbare Zahlen zu liefern vermag. Grosse Differenzen dürften aber immerhin als Index einer Hyper- resp. Hypotonie des Blutes oder im speziellen Fall einer Hyper- resp. Hyperchlorämie zu verwerten sein.

Wasser- und Chlorverluste durch Schweissausbruch konnten während der ganzen Versuchszeit vermieden werden.

Endlich sind auf der Kurve auch die Stühle nach Zahl und Menge verzeichnet.

Versuchsresultate.

Sehr auffallend ist das Verhalten der Chlorausscheidung am ersten Tag. Sie überwiegt die Aufnahme fast um das Dreifache! Und zwar beschränkt sich diese Mehrausscheidung nicht auf die Vormittagsstunden, wo sie eventuell durch verspätete Resorption und Ausscheidung der vortägigen Salzaufnahme zu erklären wäre, sondern dauert, allerdings ab-



nehmend, bis zum letzten Abendharn an. Dabei ist auch der relative Chloridgehalt der ersten Harnportionen sehr hoch, von 17,9 pM. abnehmend auf ca. 6 pM., während das spezifische Gewicht durchschnittlich geringer ist als an den anderen Versuchstagen. Im ganzen überwiegt während der ersten 24 Stunden die NaCl-Ausscheidung die Aufnahme um 15,7 g. Um diese Menge ist somit der Organismus an Kochsalz ärmer geworden; enthielt er diesen Ueberschuss in Form einer Sero- oder Lymphoretention, so müsste seiner Ausscheidung ein Wasser-, id est Körpergewichtsverlust um etwa 2000 g entsprechen. Tatsächlich sank aber das Körpergewicht (von den zweistündlichen Schwankungen abgesehen) nur um 950 g. Es konnte also höchstens die Hälfte dieser mehr ausgeschiedenen Salzmenge in Form einer physiologischen Plethora (im weiteren Sinn) retiniert, das übrige musste an die Gewebe fix gebunden gewesen sein. [Aus den genauen Blut- und Organanalysen von Rumpf und Dennstedt[1]) wissen wir ja, dass der Kochsalzgehalt des Blutes nur innerhalb sehr enger, der der Gewebe dagegen innerhalb sehr weiter Grenzen schwankt.]

Die Diurese war an diesem Tage sehr beträchtlich, die höchste des ganzen Versuches, wohl hauptsächlich infolge der ungewohnten Milchdiät; sie erreichte ihre grösste Intensität in den ersten Nachmittagsstunden und betrug im ganzen 3050 ccm. Durch Lungen und Haut wurden 1695 g Wasser ausgeschieden.

Stand dieser erste Tag ganz unter dem Einfluss des brüsken Diätwechsels, so ergibt der zweite Tag bereits eine Gewöhnung des Körpers an die neuen Verhältnisse. Die Chlorausscheidung überwiegt die Aufnahme allerdings noch um 1 g, das Körpergewicht sinkt noch um 150 g. Die Harnmengen sind wesentlich geringer als am Vortag, zusammen 2170 ccm, die gasförmige Wasserabgabe fast dieselbe (1610 g). Der beträchtliche Gewichtsverlust des ersten Tages ist also der vermehrten Diurese zuzuschreiben.

Der dritte Tag ergibt fast vollkommenes Chlor- und Körpergleichgewicht: eine Chlorretention von 0,5 g und eine Gewichtszunahme um 50 g. Dabei ist die Harnmenge fast vollkommen gleich der des Vortages (2135 ccm), die Wasserausscheidung durch Haut und Lungen geringer (1475 g).

Eine bemerkenswerte Differenz gegenüber dem Vortrag besteht nur insofern, als die 2stündlichen Harnmengen des 3. Tages (wie auch die Kochsalzmengen) etwas zurückbleiben und erst durch die grössere Menge des Morgenharns (685 ccm gegen durchschnittlich 500 ccm) ausgeglichen werden. Demgemäss ist auch die Körpergewichtsdifferenz zwischen Morgen- und Abend 1350 g gegenüber 950 g des 2. Tages.

1) Rumpf und Dennstedt, Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung des Blutes und menschlicher Organe in Krankheiten. Mitteil. a. d. Hamburger Staatskrankenanstalten. 1902. Bd. 3. H. 1.



Am vierten Tag wurde die alimentäre Chlorprobe vorgenommen (10 g getroeknetes reines NaCl in der zweiten Mahlzeit gelöst). Die Ausscheidungsreaktion erfolgte prompt: nach 2 Stunden betrug der Chloridgehalt des Harnes 10,7 pM. gegenüber 3,2 pM. vor der Salzaufnahme, nach 4 Stunden 12,7 pM.; die gesunde Niere ist also sehr wohl imstande, auf eine plötzliche Steigerung der Kochsalzzufuhr prompt zu reagieren. Dann beginnt, ganz entsprechend den Versuchen Nagelschmidts am Menschen und auch den verschiedenen Tierversuchen, der Chloridgehalt abzusinken; doch bleiben nicht nur die Abendwerte noch immer höher als die des Vortages, der Einfluss dieser Kochsalzzulage ist auch noch am Morgenharn ersichtlich und dauert somit bei diesem Versuch genau 24 Stunden an, wobei allerdings die Hauptreaktion bereits nach 4 Stunden ihren Höhepunkt erreicht hat. (Auch die Methylenblauausscheidung setzte bereits nach 2 Stunden ein und dauerte etwa 48 Stunden an.)

Aus diesen Zahlen allein könnte man schliessen, dass der Status quo nach 24 Stunden wieder hergestellt ist. Zieht man aber die genaue Chlorbilanz, so ergibt sich eine ganz beträchtliche Chlorretention.

Es ist ja ohne weiteres klar, dass die Niere nicht sofort 10 g Kochsalz mit der nächsten Harnportion wieder abschieben kann. Tatsächlich bleiben in den ersten 2 Stunden zunächst 9,2 g im Körper (aus dem Magendarmkanal dürften sie wohl grossenteils resorbiert sein) und nur 0,8 g des Ueberschusses werden ausgeschieden; eine Mehrausscheidung gegenüber der auf das gewohnte Mass reduzierten Aufnahme zeigen überhaupt nur die nächsten drei Harnportionen, in den Abendstunden erfolgt sogar wieder eine geringe Retention. Der Versuchstag schliesst mit einer Gesamtretention von 6,3 g, um welche der Organismus kochsalzreicher geworden ist. Dass diese Retention zum Teil eine Seroretention ist, beweist die grosse Differenz zwischen Morgen- und Abendgewicht von 1650 g. Davon werden über Nacht 1100 g abgegeben, es bleibt aber als Endresultat dieses Versuchstages eine Körpergewichtszunahme von 550 g.

Zurückzuführen ist diese Zunahme auf die verminderte Diurese. Die einzelnen Harnportionen dieses vierten Tages bleiben, besonders in den Nachmittags- und Abendstunden, wesentlich, die gesamte Diurese von 1505 ccm um mehr als 600 ccm hinter der des Vortages zurück. Während z. B. am zweiten Tag bis 21 Uhr 1635 ccm Harn ausgeschieden waren, betrug diese Menge am vierten Tag nur 920 ccm. Das Kochsalz wirkte also, entgegen der landläufigen Anschauung, keineswegs diuretisch. (Dabei war das spezifische Gewicht des Harnes wesentlich höher als an den Vortagen, so dass die Ausscheidung der übrigen Harnbestandteile keine Verminderung erlitten haben dürfte.)



Zu einem analogen Ergebnis gelangte **Grünwald**[1]) bei seinen Wasser- und Salzversuchen am Gesunden. Nach Einnahme von 500 ccm 1 proz. Kochsalzlösung war innerhalb der nächsten 4 Stunden die Diurese nur halb so gross wie nach Einnahme von 500 ccm reinen Wassers.

Dagegen liess sich keine Verminderung der gasförmigen Wasserausscheidung nachweisen, was jedenfalls dafür spricht, dass das überschüssige Kochsalz sehr bald aus der Blutbahn verschwand. Wohin? Nachdem die Ausscheidung durch die Nieren nur in relativ kleinen Mengen vor sich ging, müssen wir annehmen, dass das resorbierte Kochsalz zum Teil rasch von den Körpergeweben fixiert wurde, ehe es noch zur Niere gelangte. Denn die Chlorausscheidungsfähigkeit derselben war ja mit der Steigerung auf 12,7 pM. durchaus nicht erschöpft, betrug sie doch am ersten Tage bis 17,9 pM. Diese Chlorretention in den Geweben, zunächst wohl in den interzellulären Lymphspalten derselben stattfindend, führte sekundär zu einer Wasserretention, daher die Abnahme der Diurese.

Die zwei nächsten Versuchstage (5 und 6) verhalten sich ganz analog dem zweiten und dritten Tag. Am fünften Tag eine geringe Chlormehrausscheidung um 1,3 g, am sechsten eine Retention von 0,6 g. Noch genauer entspricht die Diurese dieser 2 Tage den analogen Versuchstagen (2170 und 2120 ccm). Dagegen ist die dunstförmige Wasserabgabe am fünften Tag nicht unwesentlich höher. Auffallend ist auch das Verhalten der Körpergewichtskurve an diesem Tage. Die Differenz zwischen Morgen- und Abendgewicht beträgt nur 550 g, trotzdem erfolgt über Nacht der übliche starke Gewichtsabfall (1050 g), so dass schliesslich ein Gewichtsverlust von 500 g gegenüber dem Vortag resultiert bei einer Chlormehrausscheidung von nur 1,3 g. Es dürfte nicht allzu kühn sein, daraus folgende Schlüsse zu ziehen: jener Teil der retinierten Chloride, der am Schlusse des vierten Tages in Form einer chlorhydrämischen Plethora zurückgeblieben war, wurde im Laufe des fünften Tages ebenfalls an die Gewebe fixiert und die durch Körpergewichtssteigerung nachgewiesene überschüssige Menge des Blutwassers bei sinkendem osmotischen Druck durch reichlichere Wasserverdunstung, sowie durch vermehrte Diurese ausgeschieden.

Als Endresultat dieses Versuches ergibt sich somit am Schluss des sechsten Tages: das Körpergewicht steht wieder auf demselben Stand, wie vor der Salzaufnahme, dagegen blieben 5,6 g Chloride zurück; um diese ist somit der Chloridbestand des Körpers erhöht, der ganze Organismus ist damit „auf ein höheres Chlorniveau" gebracht, und zwar durch fixe, osmotisch inaktive Bindung an die Gewebe.

1) Grünwald, Beiträge zur funktionellen Nierendiagnostik. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1906. Bd. 88.

Es schien mir nun noch die Frage von Interesse zu sein, wie der gesunde Organismus nicht auf brüske, sondern allmähliche Steigerung der Chlorzufuhr reagiert und wie er sich bei einer fortgesetzten Ueberschwemmung des Blutes mit resorbiertem Kochsalz in gewohnter Menge verhält. Zu diesem Zweck erfolgte am siebenten Tag die Kochsalzaufnahme in von 2 auf 6 g steigenden Dosen und von da an in regelmässigem Zusatz von 2 g Kochsalz zu jeder Milch-Brot-Mahlzeit.

Die Folge war im Laufe des siebenten Tages eine sehr beträchtliche Retention, obwohl auch diesmal die Niere mit Erhöhung des Harnchloridgehaltes reagierte, wenn auch den kleineren Kochsalzdosen entsprechend langsamer. Einer NaCl-Einnahme von 23,6 g steht eine Ausscheidung von nur 13,5 g gegenüber, somit bleiben 10,1 g retiniert. Damit ist fast genau derselbe Chloridbestand im Körper hergestellt, wie zu Beginn des Versuches. Das Körpergewicht stieg bis zum Abend um 1850 g, was sich auch für dem Versuche fernstehende Laien in einer sichtlichen Zunahme des Hautturgors äusserte („auffallend gutes Aussehen"). Der Gewichtsabfall über Nacht betrug diesmal nur 900 g, so dass aus diesem Versuchstag eine Körpergewichtszunahme von 950 g resultiert. Es erreichen somit am Schlusse dieses Tages sowohl die Chlor- als auch die Gewichtskurve fast genau denselben Stand wie zu Beginn des Versuches; der Organismus, der mit der beträchtlichen Entchlorung und Entwässerung des ersten Versuchstages vielleicht „über das Ziel hinausgeschossen" hatte, hat somit sein ursprüngliches Chlorniveau wieder erreicht, und zwar mit Hilfe einer ausgiebigen, zu chlorhydrämischer Plethora führenden Wasserretention.

Die Diurese betrug an diesem Tag ähnlich wie am 4. nur 1535 ccm, wobei auch der Nachtharn die niedrigste Zahl aufweist, die gasförmige Wasserabgabe sank gar auf ca. 1055 g. Während z. B. am 5. Versuchstag bis 21 Uhr 1380 g Wasser durch Haut und Lungen ausgeschieden waren, betrug am 7. Tag diese Menge nur 605 g, wohl sicher ein Zeichen, dass durch die fortwährende Chlorzufuhr der osmotische Blutdruck erhöht war. Dass er mit dem Sistieren dieser Zufuhr zur Norm zurückkehrte, ergibt die normale Menge (450 g) des während der folgenden Nachtstunden durch Respiration und Perspiration ausgeschiedenen Wassers.

Der 8. Versuchstag ähnelt dem 5. insofern, als er eine mässige Chlormehrausscheidung (3,5 g) und einen Körpergewichtsverlust von 300 g aufweist. Dabei steigt die Diurese auf 2705 ccm bei andauernd entsprechend hohem Chloridgehalt des Harns. Dagegen bleibt die gasförmige Wasserausscheidung infolge der fortgesetzten Salzeinnahme mit 1240 g noch wesentlich hinter den Werten der ersten 6 Tage zurück.

Auch der 9. (letzte) Versuchstag schliesst mit einer geringen Mehrausscheidung (2 g) und einem weiteren Körpergewichtsabfall um 200 g,



wobei die Diurese etwas zurückgeht (2440 ccm) und die gasförmige Wasserausscheidung, namentlich in der ersten Tageshäfte, weiter ansteigt (auf 1445 g). Der Organismus scheint also während dieser zwei letzten Tage das Bestreben zu haben, seine chlorhydrämische Plethora zur Ausscheidung zu bringen, vermag dies aber infolge der fortgesetzten beträchtlichen Kochsalzaufnahme nicht mit derselben Promptheit wie am 1. oder 5. Versuchstage bei chlorarmer Diät (vide chlorarme Diät bei Hydropsien!). An diesen 2 Tagen scheint die fortgesetzte Chlorzufuhr leicht diuretisch zu wirken; diese Steigerung der Harnmenge kompensiert jedoch nur die Verminderung der Ausscheidung durch Haut und Lungen.

Eine weitere Fortsetzung des Versuches bis zur abermaligen Erreichung vollkommenen Chlor- und Körpergleichgewichtes war mir leider aus begreiflichen Gründen nicht möglich. Der Versuch schloss mit einem Chlorverlust von 6 g und einer Körpergewichtsabnahme um 500 g bei vollkommenem Wohlbefinden.

Dass der Gewichtsabfall der letzten 2 Tage nicht durch „Abmagerung", d. h. Eiweisszerfall, hervorgerufen wurde, ergibt die an diesen Tagen ebenfalls vorgenommene Stickstoffbilanz: der 8. Versuchstag zeigt eine N-Retention von 0,6, der 9. eine solche von 2,4 g. Ueberhaupt ist es ja bekannt, dass im allgemeinen zwischen Chlor- und Stickstoffausscheidung ein gesetzmässiger Zusammenhang nicht besteht. Der 5. Tag mit seiner Gewichtsabnahme ergab eine N-Mehrausscheidung um 0,6 g, der 7. mit seiner beträchtlichen Zunahme ebenfalls eine Mehrausscheidung um 1,2 g.

Auf ein Detail bezüglich des Chloridgehaltes des Harnes sei noch hingewiesen, nämlich auf die ausserordentliche und doch ganz regelmässig zu beobachtende Chlorarmut des Nacht- bezw. Morgenharns. So hat der Morgenharn des 6. Tages gar nur 0,4 pM. Chloride. Die Nüchternheit allein vermag diesen niedrigen Wert nicht zu erklären. Nach reichlicher Salzzufuhr am Vortag sinkt der Chloridgehalt des Harnes über Nacht weit unter den Gehalt der letzten Abendportion, auch wenn diese, wie an den letzten Tagen, 4 Stunden nach der letzten Mahlzeit gelassen wurde. Die Tatsache war schon Hegar[1]) bekannt, und auch Müller und Saxl konstatierten dieselbe bei ihren Selbstversuchen, gleichgiltig, ob das Abendessen früher oder später eingenommen war. Dieselben Autoren fanden, dass nach dem Aufstehen auch im nüchternen Zustand oder nach einem Wasserfrühstück die relative Chlorausscheidung ansteigt, und so zeigen auch bei meinem Versuch die geringen, vor der ersten Mahlzeit gelassenen Harnportionen eine beträchtliche Steigerung des Chloridgehaltes. Dagegen enthielt am 4. Versuchstag um 2 Uhr früh, also nach den Stunden tiefsten Schlafes, der Harn nur 1,6 pM., um 5 Uhr jedoch 2,9 pM. Eine Erklärung dieses

1) Hegar, Ueber die Ausscheidung der Chlorverbindung im Harn. Giessen 1852.

Verhaltens ist schwer zu geben. Wir dürfen übrigens nicht übersehen, dass der Chloridgehalt des Blasenharnes nicht ganz identisch sein dürfte mit dem des ursprünglichen Nierensekretes. Der Harn kann in der Blase durch reine Wasserresorption chlorreicher werden, es können aber vielleicht auch aus der Blase, wie dies in geringer Menge für die Magenschleimhaut nachgewiesen ist, Chloride wieder in die Blutbahn übergehen.

Die Ausführlichkeit, mit der diese Versuchsresultate wiedergegeben sind, mag in der Exaktheit derselben ihre Rechtfertigung finden. Nichtsdestoweniger würde ich mich nicht für berechtigt halten, aus diesem vereinzelten Versuch allgemeine Schlüsse zu ziehen, stünden seine Ergebnisse nicht im besten Einklang mit bereits vielfach bekannten, aber freilich theoretisch noch recht unklaren Tatsachen, denen dieser Versuch nichts wesentlich Neues zuzusetzen beabsichtigt.

Eines sei aber betont: aus fast allen neueren Versuchen am gesunden und kranken Menschen geht ganz unzweifelhaft hervor, dass das Kochsalz keineswegs diuretisch wirkt, sondern im Gegenteil die Wasserausscheidung vermindert. Der Irrtum von der diuretischen Wirkung des ClNa rührt zum Teil daher, dass mit reichlicher Kochsalzaufnahme auch das Durstgefühl durch Erhöhung des osmotischen Blutdruckes wesentlich zunimmt, daher grössere Flüssigkeitsmengen getrunken, die dann — bei gesunder Niere — auch zu einer Vermehrung der Harnsekretion führen müssen. Eine exaktere Stütze findet dieser Irrtum anscheinend in den Ergebnissen verschiedener Tierversuche.

v. **Limbeck**[1]) liess Kaninchen 3 Tage lang vollkommen fasten und gab ihnen dann ein bestimmtes Quantum von Wasser oder von 3proz. Lösung verschiedener Salze durch die Schlundsonde. Er konstatierte durch stündliches Katheterisieren, dass die Haloidsalzlösungen eine grössere Wasserausscheidung hervorrufen als die Aufnahme der gleichen Menge Wassers, somit diuretisch wirken.

Münzer[2]) injizierte Kaninchen intravenös 5—10proz. Kochsalzlösung und fand darauf ebenfalls eine reichliche Diurese, welche die Wasseraufnahme weit überwog, so dass die Gewebe durch die Salzinjektionen direkt entwässert wurden.

Nach v. **Koranyi**[3]) führt eine geringe Erhöhung des ClNa-Gehaltes des Blutes bei Versuchstieren eine bedeutende ClNa-Ausscheidung im Harn herbei.

Die Versuche von **Magnus**[4]) (Einlauf grosser Mengen von Kochsalzlösung in die Vena jugularis narkotisierter Hunde durch eine Stunde, Ueberschwemmung der Blutbahn mit grossen Salzmengen und Polyurie besonders nach Infusion hypotonischer Lösungen) können wohl nicht zur Beurteilung physiologischer Verhältnisse herangezogen werden. Doch kommt **Magnus** auf Grund seiner Versuche zu einer Schluss-

1) v. **Limbeck**, Ueber die diuretische Wirkung der Salze. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1889. Bd. 25.

2) **Münzer**, Die Allgemeinwirkung der Salze. Ibidem. 1899. Bd. 41.

3) v. **Koranyi**, Untersuchungen über den osmotischen Druck tierischer Flüssigkeiten. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 33.

4) **Magnus**, Ueber die Veränderung der Blutzusammensetzung nach Kochsalzinfusion und ihre Beziehung zur Diurese. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1900. Bd. 44.



folgerung, die auch für den menschlichen Organismus ihre volle Geltung behalten dürfte: „Das Blut bewahrt mit grosser Energie seine Zusammensetzung, während in den Geweben ein Salzdepot zur Verfügung steht, in welchem Ueberschüsse abgelagert und aus dem Fehlbeträge gedeckt werden."

Ein interessantes Analogon zu dem hier besprochenen Selbstversuch bilden die Untersuchungen, die Falck[1]) schon im Jahre 1872 an einer allerdings hungernden Hündin vorgenommen hat. Er gab derselben nüchtern 10 g Kochsalz in 200 g Wasser und untersuchte stündlich den Harn. Schon eine Stunde nachher enthielt der Harn die zehnfache NaCl-Menge wie vor dem Versuch, das Maximum wurde nach 2—3 Stunden erreicht, und nach 8 Stunden hatte das Versuchstier bereits 11,6 g ausgeschieden. Noch rascher erfolgte die Ausscheidung nach intravenöser Injektion. Falck konnte also trotz vorhergehender Aushungerung keine Chlorretention herbeiführen. Ja, die Diurese war nach der Einfuhr von Kochsalz um das 6—8fache reichlicher als nach Einfuhr von reinem Wasser. Mehrfache Wiederholungen dieses sehr exakten Versuches ergaben immer dasselbe Resultat.

Die alimentäre Chlorprobe führt also beim Tier nicht nur zu keiner Retention, sondern eher zu einer Mehrausscheidung von ClNa und ist von ausgesprochener diuretischer Wirkung. Nachdem sich somit Mensch und Tier bei einem so prinzipiellen Versuch unter gleichen Bedingungen grundsätzlich verschieden verhalten, darf wohl strikte ausgesprochen werden: Tierversuche beweisen nichts für die speziellen Fragen des physiologischen Chlorstoffwechsels beim Menschen. Es darf daher nicht wundernehmen, dass die Chlorversuche bei nierenkranken Tieren wesentlich andere Resultate ergaben als die Versuche am nierenkranken Menschen, und dass die jetzt kaum mehr bestrittene Wichtigkeit der chlorarmen Diät bei Hydropsien auf Grund solcher Tierversuche angezweifelt oder geradezu geleugnet wurde.

Für die Physiologie des menschlichen Kochsalzstoffwechsels möchte ich auf Grund der bisherigen, allerdings noch wenig zahlreichen Versuche und nach den Ergebnissen eigener Untersuchungen folgende Sätze aufstellen:

1. Der relative Chloridgehalt des Blutes ist im allgemeinen konstant (Biernacki, Rumpf und Dennstedt), kann aber durch Einnahme und Resorption einer einmaligen grossen oder fortgesetzter kleinerer Kochsalzdosen vorübergehend gesteigert werden.
2. Viel grössere Schwankungen weist der absolute Chloridgehalt des Blutes auf, indem jede reichliche Chloraufnahme zunächst zu einer ganz physiologischen chlorhydrämischen Plethora führt (man denke an das gedunsene, „vollgegessene" Aussehen gesunder Menschen nach einer reichlichen Mahlzeit!), deren An-

1) Falck, Ein Beitrag zur Physiologie des Chlornatriums. Virchows Archiv. 1872. Bd. 56.



sammlung sich in einer beträchtlichen Körpergewichtssteigerung, deren Ausscheidung sich in einem ebenso grossen Körpergewichtsabfall äussert, und die bei fortgesetzter reichlicher Salzzufuhr zu einem vielleicht nicht gleichgiltigen konstanten Zustand werden kann, der bei Neigung zu Oedembildung dieselbe jedenfalls begünstigt.

3. Der relative Chloridgehalt der Körpergewebe ist dagegen nicht konstant, sondern Schwankungen unterworfen, die namentlich bei pathologischen Zuständen sehr beträchtlich sein können. Beweis dafür ist die zuerst von französischen Autoren (Ambard, Beaujard) beobachtete rétention chlorurée sèche, die trockne Chlorretention oder Historetention (Strauss), die namentlich bei interstitiellen Nephritiden, auch bei verschiedenen Infektionskrankheiten beobachtet wurde. Es sind Fälle bekannt, wo Kranke bei gleichbleibendem Körpergewicht in einer Woche um 50 g, in mehreren Wochen um 200 g mehr Chloride ausschieden, als zur selben Zeit die Einnahme betrug! Nach ausgedehnten, bisher noch nicht publizierten Untersuchungen, die Verfasser gemeinsam mit H. Dr. Schick bei meist nicht nierenkranken Scharlachkindern vornahm, kann nach primärer Retention von 30—40 g Chloriden in später Rekonvaleszenz selbst bei ansteigender Körpergewichtskurve plötzlich eine beträchtliche und länger dauernde Mehrausscheidung einsetzen.

Weniger beweisend für diese osmotisch inaktive fixe Gewebsretention scheinen mir die grossen Differenzen zu sein, die namentlich Dennstedt und Rumpf im Chloridgehalt der einzelnen Körperorgane aus verschiedenen pathologischen Fällen konstatierten, und die z. B. im Herzen zwischen 3,558 und 0,898 pM., in der Leber zwischen 3,754 und 1,636 pM. schwanken; denn der Chloridgehalt der Organe dürfte in erster Linie vom Blutreichtum derselben abhängen, da ja das Blut stets reicher an Chloriden als das Körpergewebe ist. Diese Fehlerquelle auszuscheiden, dürfte aber schwer gelingen; jedenfalls ist meines Wissens der Nachweis einer Chloranreicherung entbluteten Organgewebes, also der Gewebszellen selbst — und eine solche muss man wohl bei der trockenen keine osmotischen Störungen hervorrufenden Chlorretention annehmen — bisher nicht erbracht worden.

4. Beim Menschen bewirkt eine Steigerung der Kochsalzaufnahme nicht wie beim Versuchstier eine Steigerung der Diurese bei prompter Ausscheidung des Kochsalzüberschusses, sondern im Gegenteil eine Verminderung der Wasserausscheidung sowohl durch die Nieren als auch durch Haut und Lungen bei vorübergehender, mehr oder weniger beträchtlicher Chlorretention.



Zum Schlusse sei darauf hingewiesen, dass bei der Vornahme aller Versuche mit Kochsalz vielleicht der zweite Faktor desselben, das Natrium, von nicht geringerem Interesse wäre als das nach den üblichen Methoden der Harnanalyse allein bestimmte Chlor, und dass die Berechnung der Chloraufnahme und -ausscheidung als NaCl uns manche wichtige Tatsache verdecken mag; endlich sei daran erinnert, dass neben dem NaCl, welches in diesen Fragen vermöge seiner praktischen Bedeutung, sowie seines höchsten osmotischen Aequivalents wohl mit Recht an erster Stelle steht, doch die Wichtigkeit der anderen Blutsalze nicht übersehen werden darf, und dass die Vornahme ähnlicher Versuche zum Studium der Ausscheidungsverhältnisse auch der übrigen anorganischen Blutbestandteile geeignet und wünschenswert wäre.

Tabelle I.

Zweistündliche NaCl-Aufnahme (+) und -Ausscheidung (—) in g.

Stunde	1. Tag		2. Tag		3. Tag		4. Tag		5. Tag		6. Tag		7. Tag		8. Tag		9. Tag	
	+	—	+	—	+	—	+	—	+	—	+	—	+	—	+	—	+	—
7 h	0,8	—	0,8	—	0,8	—	0,8	—	0,8	—	0,8	—	0,8	—	**2,8**	—	2,8	—
9 h	„	**3,8**	„	0,4	„	0,2	**10,8**	0,3	„	0,9	„	0,7	**2,8**	0,5	„	**1,9**	„	1,8
11 h	„	**4,0**	„	0,9	„	0,7	0,8	**1,6**	„	1,1	„	0,9	**4,8**	**0,9**	„	**3,0**	„	2,9
13 h	„	**3,2**	„	1,1	„	0,6	„	**2,0**	„	1,1	„	0,7	**6,8**	**1,6**	„	**3,0**	„	2,7
15 h	„	**3,1**	„	1,2	„	0,8	„	**1,4**	„	0,9	„	0,7	**2,8**	**1,5**	„	**3,3**	„	2,2
17 h	„	**2,6**	„	0,9	„	0,8	„	**1,1**	„	0,9	„	0,8	**2,8**	**2,1**	„	**2,9**	„	3,3
19 h	„	**2,3**	„	0,8	„	0,8	„	**0,7**	„	0,8	„	0,4	**2,8**	**2,1**	„	**3,7**	„	2,7
21 h	—	**1,2**	—	0,5	—	0,6	—	0,6	—	0,5	—	0,4	—	**1,6**	—	**2,0**	—	2,3
23 h	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	**1,4**	—	1,7
2 h	—	—	—	—	—	—	—	0,6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5 h	—	0,9	—	0,7	—	0,6	—	0,5	—	0,5	—	0,2	—	**2,5**	—	**1,4**	—	1,6
7 h	—	0,2	—	0,1	—	0,2	—	0,5	—	0,2	—	0,2	—	**0,7**	—	**0,5**	—	0,4
Sa.	**5,6**	**21,3**	5,6	6,6	5,6	5,1	**15,6**	**9,3**	5,6	6,9	5,6	5,0	**23,6**	**13,5**	**19,6**	**23,1**	19,6	21,6

Tabelle II.

NaCl-Gehalt in ‰ und spezifisches Gewicht der zweistündlichen Harnportionen.

Stunde	1. Tag		2. Tag		3. Tag		4. Tag		5. Tag		6. Tag		7. Tag		8. Tag		9. Tag	
	‰	S	‰	S	‰	S	‰	S	‰	S	‰	S	‰	S	‰	S	‰	S
9 h	**17,9**	1021	5,0	1020	2,6	1024	3,2	1022	**6,4**	1022	5,9	1023	4,3	1021	**13,3**	1026	10,6	1017
11 h	**12,6**	1014	3,8	1009	4,4	1017	**10,7**	**1023**	3,7	1011	4,9	1017	**6,5**	1021	**10,0**	1018	10,6	1017
13 h	**7,2**	1008	4,2	1011	3,3	1015	**12,7**	**1025**	5,0	1014	3,6	1016	**9,6**	1024	**11,2**	1020	12,4	1019
15 h	6,1	1008	4,1	1010	3,6	1014	**10,6**	**1026**	3,2	1012	3,6	1018	**10,3**	1027	**11,6**	1019	12,1	1022
17 h	6,1	1010	2,7	1009	2,6	1012	**7,6**	**1027**	3,2	1013	2,0	1009	**11,8**	1027	**8,0**	1014	9,3	1016
19 h	6,6	1010	3,2	1013	2,7	1015	**5,7**	**1026**	3,3	1015	1,6	1012	**11,3**	1027	**7,6**	1013	7,8	1013
21 h	5,9	1014	2,3	1011	3,2	1017	**5,3**	**1026**	3,6	1020	2,5	1020	**10,2**	1026	**10,7**	1020	10,9	1018
23 h	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	**10,5**	1025	10,6	1020
2 h	—	—	—	—	—	—	**1,6**	**1018**	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5 h	**1,7**	1014	**1,4**	1018	**0,9**	1014	**2,9**	**1025**	**1,0**	1016	**0,4**	1015	**6,5**	1027	**2,7**	1014	**3,4**	1014
7 h	3,4	1022	1,9	1025	1,9	1018	**7,9**	**1026**	**4,2**	1025	**3,0**	1022	**12,2**	1027	**8,8**	1020	**8,3**	1018



Tabelle III.

Zweistündliche NaCl-Bilanz und relativer NaCl-Bestand des Körpers in g.

Stunde	1. Tag		2. Tag		3. Tag		4. Tag		5. Tag		6. Tag		7. Tag		8. Tag		9. Tag	
	Bil.	Best.	Bil.	Best.	Bil.	Best.	Bil.	Best.	Bil.	Best.	Bil.	Best.	Bil.	Best.	Bil.	Best.	Bil.	Best.
7 h	—	—	—	**—15,7**	—	**—16,7**	—	**—16,2**	—	**— 9,9**	—	**—11,2**	—	**—10,6**	—	**— 0,5**	—	**— 4,0**
9 h	— 3,0	— 3,0	+ 0,4	—15,3	+ 0,6	—16,1	+ 0,5	—15,7	— 0,1	—10,0	+ 0,1	—11,1	+ 0,3	—10,3	+ 0,9	+ 0,4	+ 1,0	— 3,0
11 h	— 3,2	— 6,2	— 0,1	—15,4	+ 0,1	—16,0	**+ 9,2**	— 6,5	— 0,3	—10,3	— 0,1	—11,2	**+ 1,9**	— 8,4	— 0,2	+ 0,2	— 0,1	— 3,1
13 h	— 2,4	— 8,6	— 0,3	—15,7	+ 0,2	—15,8	**— 1,2**	— 7,7	— 0,3	—10,6	+ 0,1	—11,1	**+ 3,2**	— 5,2	— 0,2	—	+ 0,1	— 3,0
15 h	— 2,3	—10,9	— 0,4	—16,1	—	„	**— 0,6**	— 8,3	— 0,1	—10,7	+ 0,1	—11,0	**+ 5,3**	+ 0,1	— 0,5	— 0,5	+ 0,6	— 2,4
17 h	— 1,8	—12,7	— 0,1	—16,2	—	„	**— 0,3**	— 8,6	— 0,1	—10,8	—	„	+ 0,7	+ 0,8	— 0,1	— 0,6	— 0,5	— 2,9
19 h	— 1,5	—14,2	—	—16,2	+ 0,2	—15,6	**+ 0,1**	— 8,5	—	„	+ 0,4	—10,6	+ 0,7	+ 1,5	— 0,9	— 1,5	+ 0,1	— 2,8
21 h	— 0,4	—14,6	+ 0,3	—15,9	+ 0,2	—15,4	+ 0,2	— 8,3	+ 0,3	—10,5	+ 0,4	—10,2	+ 1,2	**+ 2,7**	+ 0,8	— 0,7	+ 0,5	— 2,3
23 h	—	„	—	„	—	„	—	„	—	„	—	„	—	„	— 1,4	— 2,1	— 1,7	— 4,0
2 h	—	„	—	„	—	„	— 0,6	— 8,9	—	„	—	„	—	„	—	„	—	„
5 h	— 0,9	—15,5	— 0,7	—16,6	— 0,6	—16,0	— 0,5	— 9,4	— 0,5	—11,0	— 0,2	—10,4	— 2,5	+ 0,2	— 4,4	— 3,5	— 1,6	— 5,6
7 h	— 0,2	**—15,7**	— 0,1	**—16,7**	— 0,2	—16,2	— 0,5	— 9,9	— 0,2	—11,2	— 0,2	—10,6	— 0,7	— 0,5	— 5,5	— 4,0	— 0,4	**— 6,0**
Sa.	**—15,7**	—	**— 1,0**	—	**+ 0,5**	—	**+ 6,3**	—	**— 1,3**	—	**+ 0,6**	—	**+10,1**	—	**— 3,5**	—	**— 2,0**	—

Tabelle IV.

Absolutes und relatives Körpergewicht in g.

Stunde	1. Tag		2. Tag		3. Tag		4. Tag		5. Tag		6. Tag		7. Tag		8. Tag		9. Tag	
	absol.	rel.	absol.	rel.	absol.	rel.	absol.	rel.	absol.	rel.	absol.	rel.	absol.	rel.	absol.	rel.	absol.	rel.
7 h	**64,55**	—	**63,60**	—0,95	**63,45**	—1,10	**63,50**	—1,05	**64,05**	—0,50	**63,55**	—1,00	**63,50**	—1,05	**64,45**	—0,10	**64,15**	—0,40
9 h	64,75	+0,20	63,80	—0,75	63,85	—0,70	63,70	—0,85	64,15	—0,40	63,85	—0,70	63,75	—0,80	64,80	+0,25	64,40	—0,15
11 h	64,75	„	64,00	—0,55	63,90	—0,65	63,90	—0,65	64,15	—0,40	63,85	—0,70	64,05	—0,50	64,75	+0,20	64,40	—0,15
13 h	64,60	+0,05	64,10	—0,45	64,10	—0,45	64,10	—0,45	64,30	—0,25	64,05	—0,50	64,35	—0,20	64,80	+0,25	64,60	+0,05
15 h	64,50	—0,05	64,25	—0,30	64,30	—0,25	64,35	—0,20	64,40	—0,15	64,30	—0,25	64,65	+0,10	65,00	+0,45	64,75	+0,20
17 h	64,25	—0,30	64,40	—0,15	64,35	—0,20	64,55	—	64,30	—0,25	64,30	—0,25	64,95	+0,40	65,05	+0,50	64,70	+0,15
19 h	64,45	—0,10	64,45	—0,10	64,55	—	64,80	+0,25	64,40	—0,15	64,40	—0,15	65,15	+0,60	64,95	+0,40	64,85	+0,30
21 h	**64,60**	+0,05	**64,55**	—	**64,80**	+0,25	**65,15**	+ 0,60	**64,60**	+0,05	**64,65**	+0,10	**65,35**	+0,80	**65,25**	+0,70	**65,05**	+0,50
7 h	**63,60**	**—0,95**	**63,45**	**—1,10**	**63,50**	**—1,05**	**64,05**	**—0,50**	**63,55**	**—1,00**	**63,50**	**—1,05**	**64,45**	**—0,10**	**64,15**	**—0,40**	**63,95**	**—0,60**

Tabelle V.

Zweistündliche Flüssigkeitsaufnahme und Harnausscheidung.

Stunde	1. Tag		2. Tag		3. Tag		4. Tag		5. Tag		6. Tag		7. Tag		8. Tag		9. Tag	
	Milch	Harn	Milch	Harn	Milch	Harn	Milch	Harn	Milch	Harn	Milch	Harn	Milch	Harn	Milch	Harn	Milch	Harn
7 h	490	—	490	—	500	—	495	—	480	—	490	—	500	—	500	—	490	—
9 h	490	210	500	80	495	75	490	90	500	**145**	480	110	500	120	495	140	490	170
11 h	490	320	490	230	495	150	490	**145**	485	**285**	490	175	490	**130**	490	295	480	270
13 h	495	450	500	250	500	180	495	**160**	485	220	500	180	490	**170**	500	265	485	215
15 h	490	510	500	285	500	210	475	**130**	500	290	500	200	495	**145**	510	285	490	180
17 h	490	420	490	315	495	320	495	**150**	455	295	485	390	500	**180**	500	360	500	350
19 h	485	345	500	255	500	215	500	**130**	495	235	490	275	490	185	510	480	490	350
21 h	—	210	—	220	—	190	—	**115**	—	145	—	150	—	155	—	185	—	215
23 h	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	135	—	160
2 h	—	—	—	—	—	—	—	350	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5 h	—	535	—	500	—	**685**	—	175	—	520	—	575	—	**390**	—	500	—	480
7 h	—	50	—	35	—	110	—	65	—	35	—	65	—	60	—	60	—	50
Sa.	**3430**	**3050**	**3470**	**2170**	**3485**	**2135**	**3440**	**1505**	**3440**	**2170**	**3435**	**2120**	**3465**	**1535**	**3505**	**2705**	**3425**	**2440**

Tabelle VI.

Gesamte Flüssigkeitsaufnahme und Harnausscheidung in ccm.

Stunde	1. Tag		2. Tag		3. Tag		4. Tag		5. Tag		6. Tag		7. Tag		8. Tag		9. Tag	
	Milch	Harn	Milch	Harn	Milch	Harn	Milch	Harn	Milch	Harn	Milch	Harn	Milch	Harn	Milch	Harn	Milch	Harn
7 h	490	—	490	—	500	—	495	—	480	—	490	—	500	—	500	—	490	—
9 h	980	210	990	80	995	75	985	90	980	145	970	110	1000	120	995	140	980	170
11 h	1470	530	1480	310	1490	225	1475	235	1465	430	1460	285	1490	250	1485	435	1460	440
13 h	1965	980	1980	560	1990	405	1970	395	1950	650	1960	465	1980	420	1985	700	1945	655
15 h	2455	1490	2480	845	2490	615	2445	525	2450	940	2460	665	2475	565	2495	985	2435	835
17 h	2945	1910	2970	1160	2985	935	2940	675	2945	1235	2946	1055	2975	745	2995	1345	2935	1185
19 h	3430	2255	3470	1415	3485	1150	3440	805	3440	1470	3435	1330	3465	930	3505	1825	3425	1535
21 h	—	**2465**	—	1635	—	1340	—	**920**	—	**1615**	—	1480	—	**1085**	—	**2010**	—	1750
23 h	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2145	—	1910
2 h	—	—	—	—	—	—	—	1270	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5 h	—	3000	—	2135	—	2025	—	1440	—	2135	—	2055	—	1475	—	2645	—	2390
7 h	—	**3050**	—	2170	—	2135	—	**1505**	—	2170	—	2120	—	**1535**	—	**2705**	—	2440

Tabelle VII.

Approximative Wasserausscheidung durch Haut und Lungen in g.

Stunde	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag	8. Tag	9. Tag
7—15 h	665	575	610	650	715	630	**350**	**350**	565
15—21 h	615	470	360	355	665	490	**255**	**350**	370
21—7 h	415	565	505	515	445	510	**450**	540	510
Sa.	1695	1610	1475	1520	1825	1630	**1055**	1240	1445

XXXII.

Aus dem diagnostischen Institut der Universität Budapest.
(Direktor: Prof. Dr. A. v. Korányi.)

Experimentelle Beiträge zur Wirkung der Jodpräparate auf die Adrenalin-Arterionekrose.

Von

Dr. **Franz Schrank.**

Die interessante Entdeckung Josués, dass es durch intravenöse Adrenalininjektionen bei Kaninchen tiefgehende Gewebsveränderungen in den grossen Arterien zu erzeugen gelingt, wurde von allen Seiten bestätigt. Die näheren Untersuchungen zeigten, dass die auf diesem Wege entstehenden Erweiterungen und Ausbuchtungen der Gefässe durch seine Nekrose der Media der Gefässwände verursacht ist.

Diese Gefässerkrankung hat trotz ihrem ganz verschiedenen histologischen Bilde eine gewisse Aehnlichkeit mit der menschlichen Arteriosklerose. Die Wirkungsweise der gegen die Arteriosklerose angewandten Mitteln bildet schon seit langer Zeit den Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen, ohne dass ein einheitlicher Standpunkt erreicht worden wäre.

Nachdem es nun gelang eine der Arteriosklerose, wenn auch nur entfernt, ähnliche Krankheit experimentell zu erzeugen, schien es von Interesse zu sein, die in der Therapie der Arteriosklerose angewendeten Mitteln auf ihre Wirksamkeit bei dieser experimentellen Krankheit zu erproben. Dies bezieht sich in erster Reihe auf das Jod, dessen Wirksamkeit und Wirkungsweise eine lebhafte Streitfrage bildet.

Ein Teil der Autoren, unter ihnen hauptsächlich Rosenbach, bezweifelt überhaupt die Wirksamkeit des Jods. Andere wollen die Wirkung des Jods mit dem Zusammenhange zwischen Syphilis und Arteriosklerose erklären. Wieder andere erblicken ein resorptionsbeförderndes Mittel in dem Jod. Huchard, der hervorragendste Verfechter der Jodtherapie, nahm an, dass das Jod eine blutdruckvermindernde Wirkung hätte; nach Müller und Inada vermindert das Jod die Viskosität des Blutes.

In der Entstehung der Adrenalin-Arterionekrose wird der blutdruckerhöhenden Wirkung des Adrenalins ziemlich allgemein eine wichtige

Rolle zuerkannt, obzwar diese zur alleinigen Erklärung der Entstehung der Arterionekrose nicht genügt. Wenn wir uns der Ansicht Huchards anschliessen, so können wir erwarten, dass da das Jod bei gleichzeitiger Verabreichung gegenüber dem Adrenalin eine entgegengesetzte Wirkung auf den Blutdruck ausübt, die Adrenalinwirkung durch gleichzeitige Jodverabreichung bis zu einem gewissen Grade gelindert wird.

Dies war der Ausgangspunkt derjenigen Untersuchungen, die in neuester Zeit von A. v. Korányi und nachher von Boveri, Bilaud und von W. T. Cummins und O. S. Stout angestellt wurden.

A. v. Korányi fand, dass das Jodipin bei gleichzeitiger Verabreichung mit Adrenalin in den meisten Fällen die Entstehung der Arterionekrose verhindert. Diese Versuchsergebnisse wurden von Boveri bestätigt.

Bilaud unternahm Untersuchungen, bei welchen er anstelle des Jodipins eine Jodkaliumlösung benutzte. Diese letzteren Untersuchungen schienen mit den vorherigen im Widerspruche zu sein.

Auf Veranlassung des Herrn Prof. A. v. Korányi habe ich einerseits die bisherigen Untersuchungen wiederholt, andrerseits aber nach der Ursache des Gegensatzes zwischen den Erfolgen nach Jodkali- und Jodipinanwendung geforscht.

Meine Untersuchungen habe ich so eingerichtet, dass ich dem Kaninchen jeden zweiten Tag 0,10—0,15 ccm Adrenalin (Parke-Davis 1 : 1000) intravenös (Ohrvene) injizierte, ausserdem erhielten die Versuchstiere Jodipin, Jodkali, Sesamöl, bezw. Olivenöl in der zu erwähnenden Menge. Ein Teil der Versuchstiere erhielt nur Adrenalin und diente zur Kontrolle. Die Kaninchen wurden mit Hafer gefüttert und erhielten Wasser in beliebiger Menge.

Die ersten Versuche wurden mit Jodipin angestellt. Die Kaninchen erhielten gleichzeitig mit dem Adrenalin 2—3 ccm 10 pCt. Jodipin subcutan. Mit Jodipin behandelte ich im ganzen 7 Tiere, von diesen gingen 3 vorzeitig nach 2 bzw. 3 und 6 Injektionen zugrunde, diese können daher bei der Beurteilung der günstigen Wirkung des Jodipins nicht in Betracht kommen. Bei den vier anderen Tieren blieb die Aorta in 2 Fällen ganz unverändert, in einem Falle war eine einzige kleine Plaque vorhanden; in dem vierten Versuche zeigte sich eine Erkrankung geringeren Grades.

Die gleichzeitig mit Adrenalin behandelten Versuchstiere erkrankten mit Ausnahme der drei vorzeitig zugrunde gegangenen Tiere, und zwar in der Mehrzahl der Fälle war die Erkrankung eine hochgradige.

Da meine Versuche in ihrer Ausführung, mit demjenigen A. v. Korányis und Boveris vollständig übereinstimmen, habe ich zur besseren Uebersicht die Versuche der erwähnten Autoren mit den meinigen gemeinsam in der Tabelle A zusammengestellt.

Wenn wir alle in der Tabelle A angeführten Versuche in Betracht ziehen, ist es ersichtlich, dass von 18 mit Jodipin behandelten Tieren 11 gesund blieben, hingegen von 22 mit Adrenalin behandelten Kontrolltieren blieb nur eines gesund. Die Veränderungen der erkrankten, mit Jodipin behandelten Tiere sind ausnahmslos von geringem Grade, wogegen die Aorta der nur mit Adrenalin behandelten Tiere grösstenteils sehr erhebliche Veränderungen zeigte.

Wie ich bereits erwähnt habe, fand Bilaud, dass bei gleichzeitiger Injektion von Adrenalin und Jodkali die Gefässveränderungen viel be-



Tabelle A.[1])

Mit Adrenalin und Jodipin behandelte Tiere.

Kan. No.	Zahl u. Dosis d. Injektionen Adrenalin	Jodipin	Anfang Gew. g	Gew. beim Tode g	Bemerkungen	Aorta.
1	12 à 0,15 ccm	12 à 2—3 ccm 10 % Jodipin	—	—	—	Unverändert
2	12	12	—	—	—	"
3	10	10	—	—	—	"
4	10	10	—	—	—	"
5	8	8	—	—	—	"
6	10	10	—	—	—	"
7	21	21	—	—	—	"
8	15	15	—	—	—	"
9	11	11	—	—	—	3—4 kleine Plaques
10	9	9	—	—	Ausserordentl. grosse Abmagerung. Das Tier war trächtig.	3 grössere Plaques
11	—	—	—	—	—	
12	17	17	—	—	—	2 ganz kleine Plaques
13	7 à 0,001 g	6 à 1 ccm 25 % Jodipin	—	—	—	Unverändert
14	15	13	—	—	—	Schwache Wandverdick.
15	15	12	—	—	—	Leichtes Atherom
16	16	14	—	—	—	Zwei kleine Plaques
17	15 à 0,15 ccm	15 à 2—3 ccm 10 % Jodipin	1630	1460	—	Unverändert
18	8	8	1230	1020	Kleine Tuberkeln im Peritoneum	"
19	15	15	2140	1120	—	2 grössere, 2—4 kleinere Plaques
20	18	18	2040	1820	—	1 ganz kleine Plaque
21	6	6	1870	1450	—	Unverändert
22	3	3	1630	1550	—	"
23	2	2	2140	2000	—	"

Ohne Jodipin nur mit Adrenalin behandelte Kontrolltiere.

Kan. No.	Adrenalin Zahl u. Dosis d. Injektion.	Anfang Gewicht g	Gewicht beim Tode g	Bemerkungen	Aorta
24	12 à 0,15 ccm	—	—	—	Zahlreiche Aneurysmen
25	12	—	—	—	Unbedeutende Veränderungen
26	10	—	—	—	Zahlreiche Aneurysmen
27	10	—	—	—	3—4 kleinere Plaques
28	8	—	—	—	3 kleine Plaques
29	11	—	—	—	4 kleine Plaques
30	9	—	—	—	4—5 grössere Plaques
31	10	—	—	—	3 sehr grosse Plaques
32	10	—	—	—	7—8 grössere Plaques
33	13	—	—	—	Grosse Ausbuchtungen

1) Kan. No. 1—12 bzw. 24—35 sind die Versuchstiere A. von Koranyis.
" " 13—16 " 36—40 " " " Pietro Boveris.
" " 17—23 " 40—48 " meine Versuchstiere.

Tabelle A (Fortsetzung).

Kan. No.	Adrenalin Zahl u. Dosis d. Injektionen	Anfang Gewicht g	Gewicht beim Tode g	Bemerkungen	Aorta
34	15 à 0,15 ccm	—	—	—	Viele grosse Plaques
35	17	—	—	—	Die ganze Aorta stark erweitert, ihre Wand hochgradig verändert
36	14 à 0,001 g	—	—	—	Normal
37	16	—	—	—	Leichtes Atherom
38	17	—	—	—	Schwer. Atherom mit Aneurym.
39	20	—	—	—	Schweres Atherom
40	21	—	—	—	Schwer. Atherom mit Aneurysm.
41	13 à 0,15 ccm	2020	1250	—	Die ganze Aorta stark erweitert. Viele grosse Plaques
42	11	1730	1410	—	2 grössere, 3—4 klein. Plaques
43	19	1560	1570	—	Viele grosse Plaques
44	9	1850	1410	—	Unbedeutende Veränderungen
45	8	1720	1310	—	Ganz leichtes Atherom
46	1	1600	—	Hämoptoe u. Exitus unmittelbar nach der Injektion	—
47	5	1560	1450	—	Unverändert
48	6	2020	1580	—	"

deutender waren, als bei alleiniger Adrenalinanwendung. Ich wiederholte die Versuche Bilauds und fand, dass meine Versuchsergebnisse in voller Uebereinstimmung mit denjenigen Bilauds sind.

Ich behandelte 8 Kaninchen mit Jodkali und Adrenalin. Das Jodkali benutzte ich in einer 5 proz. wässrigen Lösung, von der ich 4—5 ccm verabreichte. Leider gelang es mir nicht, mit Ausnahme eines einzigen Tieres, welches 18 Injektionen erlebte, diese Kaninchen längere Zeit am Leben zu erhalten. Die anderen gingen nach 4 bis 8 Injektionen zugrunde. Trotzdem erkrankte nicht nur dies einzige Versuchstier, sondern auch zwei andere, welche 5 bzw. 8 Injektionen erlebten.

Die Veränderungen waren bei den erkrankten Tieren sehr erhebliche. Sie übertrafen sogar gewissermassen diejenigen der nur mit Adrenalin behandelten Tiere. Als Kontrolltiere dienten dieselben Kaninchen, welche ich bereits bei der Besprechung des Jodipins anführte, nachdem ich diese Versuche gleichzeitig vornahm.

In der nebenstehenden Tabelle B habe ich die Versuche Bilauds mit den meinigen zusammen beschrieben.

Wie aus dieser Tabelle B ersichtlich ist, hatte das Jodkali eher eine die Krankheit befördernde, als ihr vorbeugende Wirkung.

W. T. Cummins und P. S. Stout in Pennsylvania gelang es angeblich durch Jodkali die Entstehung der Arterionekrose zu verhindern. Ich konnte mir leider den Originalartikel nicht verschaffen[1]) und so weiss ich nicht, in welcher Form sie das Jod verwendeten.

Die beiden Versuchsreihen sind im Widerspruch mit einander. Der Unterschied zwischen den Versuchen besteht darin, dass in einem Falle

1) Biochemisches Zentralbl. Oktoberheft 1906. (1905.)



Tabelle B.[1]

Mit Suprarenin bzw. Adrenalin und Kali. jodat. behandelte Tiere.

Kan. No.	Zahl u. Dosis d. Injektionen		Anfang Gew. g	Gew. beim Tode g	Bemerkungen	Veränderungen des Gefässsystems.
	Suprarenin	Kalium jodat.				
1	55 Injektionen à 0,10—0,7 mg	55 Injektionen à 0,10—0,30 g	—	—	—	Kleine Nekrosen ohne Verkalkungen in der Aorta ascendens, beetartige Verkalk. in der Aorta thoracica und abdom.
2	30 Injektionen à 0,03—0,05 mg	30 Injektionen à 0,3—0,7 mg	—	—	—	Keine Veränderungen
3	56 Injektionen à 0,7—0,7 mg	56 Injektionen à 0,3—1,0 g	—	—	—	Hochgradige Veränderungen: grosse Verkalkungen in der Aorta thoracica und abdom. Kleinere u. grössere Aneurysmen mit Verkalkungen. In der Aorta thoracica ein $1\frac{1}{2}$ cm langes Aneurysma dissecans mit Kalkplatten
4	60 Injektionen à 0,10—1,0 mg	60 Injektionen à 0,6—2,0 g	—	—	Starke Abmagerung	In der ganzen Aorta bis zu den Art. iliacae hochgradig. Atherom, dichtstehende beetartige Kalkplatten u. zahlr. Aneurysmen. In d. beiden Karotiden bis zur Teilungsstelle kleine Verkalkungen
5	13 Injektionen à 0,10 mg	13 Injektionen à 1,0 g	—	—	—	Starke Erweiterung und diffuse Verkalk. des ganzen Aortenbogens. Beetartige Verkalk., kleinere u. grössere Aneurysm. in grosser Zahl in der übrigen Aorta, in den Art. iliacae, subclaviae, Carotis communis beiderseit. Art. renales frei
6	45 Injektionen à 0,03—0,10 mg	45 Injektionen à 0,3—0,6 g	—	—	—	Kleine Verkalkungen im Arcus aortae und in der Aorta thoracica
7	58 Injektionen à 0,05—0.7 mg	58 Injektionen à 0,7—1,5 g	—	—	Abmagerung	In der Aorta thoracica u. abdom. zahlr. kleinere u. grössere längsgestellte Aneurysmen z. T. mit niedrigen Leisten. Zahlreiche Kalkplatten. Keine Veränderung. der peripheren Gefässe
8	58 Injektionen à 0,05—0,8 mg	58 Injektionen à 0,5—1,5 g	—	—	—	Keine Veränderungen
	Adrenalin					
9	5 Injektionen à 0,10-0,15 ccm	5 Injektionen à 0,20-0,30 g	1800	1240	Starke Abmagerung	In d. Aorta thor. ein grösser., in A. abdom. ein kleineres Aneurysma. Starke Erweit. des ganz. Aortenbogens. Mehrere kleinere Plaques
10	8 Injektionen à 0,10-0,15 ccm	8 Injektionen à 0.20—0,30 g	1530	1000	Starke Abmagerung	Starke Erweiterung des g. Aortenbogens. 2—3 kleinere Plaques
11	18 Injektionen à 0,10 0,15 ccm	18 Injektionen à 0.20—0,30 g	1130	1050	—	Zahlreiche kleinere Aneurysmen, mehrere Plaques
12	5 Injektionen à 0.10 - 0,15 ccm	5 Injektionen à 0,20—0,30 g	1530	1230	—	Keine Veränderungen
13	1 Injektion à 0,15 ccm	1 Injektion à 0,30 g	1800	—	Ging unmittelbar nach der Injektion an ein. Lungenblut. zugrunde	—
14	4 Injektionen à 0,10-0,15 ccm	4 Injektionen à 0,20—0,30 g	1000	740	—	Keine Veränderungen
15	6 Injektionen à 0,10-0,15 ccm	6 Injektionen à 0,20—0,30 g	1460	750	Starke Abmagerung	„ „
16	5 Injektionen à 0,10—0,15 ccm	5 Injektionen à 0,20—0,30 g	1430	1070	Abmagerung	„ „

1) Kan. No. 1—8 bzw. 17—26 sind die Versuchstiere J. Bilands.
„ „ 9—16 „ 26—34 „ meine Versuchstiere.



Mit Suprarenin bzw. Adrenalin behandelte Kontrolltiere.

Kan. No.	Zahl u. Dosis d. Injektionen		Anfang Gew. g	Gew. beim Tode g	Bemerkungen	Veränderungen des Gefässsystems
	Suprarenin	Adrenalin				
17	30 Injektionen à 0,03—0,5 mg	—	—	—	—	Keine Veränderungen
18	34 Injektionen à 0,03—0,5 mg	—	—	—	—	Einige kleine leicht konvexvorgebuchtete Verkalkungen in der Aorta thoracica
19	38 Injektionen à 0,20—0,7 mg	—	—	—	—	In der Aorta thoracica und abdominalis zwei zur Längsachse der Aorta parallel gestellte Aneurysmen mit Verkalkungen. Keine Veränderung. der peripheren Gefässe
20	60 Injektionen à 0,20—0,7 mg	—	—	—	—	Keine Veränderungen
21	60 Injektionen à 0,20—0,8 mg	—	—	—	—	Vom Arcus Aortae bis Aorta abdominalis kleine beetartige Verkalkungen. In der Aorta abdominalis mehrere längsgestellte durch niedrige Leisten abgeteilte Aneurysmen mit Kalkplatten keine Veränderung der peripheren Gefässe
22	54 Injektionen à 0,10—0,5 mg	—	—	—	—	Eine Anzahl beetartig leicht erhabener Verkalkungen in der Aorta ascendens und im Arcus Aortae
23	4 Injektionen à 0,10 mg	—	—	—	—	Hämoptoe unmittelbar nach der Injektion und Exitus. Keine Gefässveränderungen
24	58 Injektionen à 0,05—0,5 mg	—	—	—	—	Keine Veränderungen
25	60 Injektionen à 0,05—0,5 mg	—	—	—	Abmagerung	Eine Reihe kleiner aneurysmatischer Ausbuchtungen der Wand der Aorta thoracica mit Verkalkungen. Keine Veränderungen der peripheren Gefässe
26	57 Injektionen à 0,05—0,5 mg	—	—	—	—	Im unteren Teil der Aorta thoracica an der linken Wand ein 12 mm langes, durch niedrige Leisten abgeteiltes Aneurysma mit Kalkplatten
27	—	13 Injektionen à 0,10—0,15 ccm	2020	1250	—	Die ganze Aorta stark erweitert. Viele grosse Plaques
28	—	19 Injektionen à 0,10—0,15 ccm	1560	1570	—	Viele grosse Plaques
29	—	11 Injektionen à 0,10—0,15 ccm	1730	1410	—	2 grössere, 3—4 kleinere Plaques
30	—	9 Injektionen à 0,10—0,15 ccm	1850	1410	—	Unbedeutende Veränderungen
31	—	8 Injektionen à 0,10—0,15 ccm	1720	1310	—	Ganz leichtes Atherom
32	—	1 Injektion à 0,15 ccm	1600	—	—	Hämoptoe und Exitus unmittelbar nach der Injektion
33	—	5 Injektionen à 0,10—0,15 ccm	1560	1450	—	Keine Veränderungen
34	—	6 Injektionen à 0,10—0,15 ccm	2020	1580	—	„ „

Jodipin, d. h. die chemische Verbindung des Jod mit Sesamöl, im anderen Falle eine wässrige Lösung von Jodkali angewendet wurde.

Vor allem musste festgestellt werden, ob die subkutane Injektion von wässriger Jodkalilösung nicht gewisse Nachteile hat, welche die etwaige günstige Wirkung des Jods nicht zur Geltung kommen lassen. Als solche wäre vielleicht die grosse Schmerzhaftigkeit zu betrachten, die die Kaninchen immer nach der Injektion durch lebhaftes Schreien



verraten. Ein solch' heftiger Schmerz kann sehr leicht eine hochgradige Gefässkontraktion verursachen, wodurch also das Jod eine, der erwünschten gerade entgegengesetzte Wirkung nach sich ziehen würde. Ausserdem magerten die Tiere sehr ab und gingen grösstenteils rasch zugrunde. Die starke Abmagerung beförderte höchstwahrscheinlich die Entstehung der Arterionekrose, wie dies schon v. Korányi und Fischer hervorhoben. Das reine Jodkali hat daher Eigenschaften, welche vielleicht seine günstige Wirkung nicht aufkommen lassen.

Ich wollte daher in meinen nächsten Versuchen feststellen, ob in dem Jodipin diese nachteiligen Wirkungen vermieden sind, oder ob das Jodipin ausser dem Jod einen anderen wirksamen Bestandteil hat, der die Adrenalinwirkung zu paralysieren vermag.

Behufs Entscheidung dieser Frage stellte ich Versuche an, in denen ich an der Stelle des Jodipins reines Sesamöl gab.

Tabelle C.

Mit Adrenalin und Ol. Sesami behandelte Tiere.

Kan. No.	Zahl u. Dosis d. Injektionen		Anfang Gew. g	Gew. beim Tode g	Bemerkungen	Aorta
	Adrenalin	Ol. Sesami				
1	15 à 0,10 bis 0,15 ccm	15 subkutan à 3—4 ccm	1830	1860	—	Keine Veränderungen
2	19	19	1500	1370	—	„ „
3	18	18	1500	1230	—	Viele Plaques
4	18	18	1500	1500	—	Keine Veränderungen
5	18	18	1720	1700	—	„ „
6	18	18	1600	1300	—	„ „
7	12	12	1600	870	—	„ „
8	18	18	1470	1400	—	2 ganz kleine und 1 grösseres Plaques
9	18	18	1660	1450	—	Unverändert
10	16	16	1400	1560	—	„
11	16	16	1540	1410	Ascites	„
12	16	16	1860	1650	—	3—4 kleinere Plaques
13	16	16	1480	1560	—	Unverändert
14	16	16	1130	1030	—	2 ganz kleine Plaques
15	16	16	1100	1030	—	Unverändert
16	5	5	1850	1760	—	„
17	6	6	1500	1460	—	„
18	2	2	1360	1200	—	„

Kontrolltiere ohne Ol. Sesami.

Kan. No.	Adrenalin Zahl u. Dosis d. Injektionen	Anfang Gewicht g	Gewicht beim Tode g	Bemerkungen	Aorta
1	20 à 0,10 bis 0,15 ccm	—	—	Starke Abmagerung	Die ganze Aorta stark erweitert, ihre Wand hochgradig verändert. Viele grosse und kleine Plaques
2	20	—	—	Zunahme	3 sehr grosse und 3—4 kleine Plaques
3	12	—	—	Abmagerung	1 grösseres u. 2 kleine Plaques



Tabelle C (Fortsetzung).

Kan. No.	Adrenalin Zahl u. Dosis d. Injektionen	Anfang Gewicht g	Gewicht beim Tode g	Bemerkungen	Aorta
22	6	—	—	Abmagerung	2—3 kleine Plaques
23	24	2060	1670	—	Die ganze Aorta-Wand hochgradig verändert. Viele grosse und kleine Plaques
24	8	—	—	—	Leichtes Atherom 1—2 ganz kleine Plaques
25	16	1760	1510	—	2 sehr grosse Plaques. 3 kleinere und 2 ganz kleine Plaques
26	15	1620	1040	—	Zahlreiche Aneurysmen. 4 bis 5 grössere Plaques.
27	16	1360	1180	—	Unverändert
28	15	1370	1300	—	„
29	4	1680	1530	—	„
30	3	1800	2030	—	„
31	2	1330	1360	—	„
32	1	1400	—	—	Hämoptoe und Exitus unmittelbar nach der Injektion
33	1	1450	—	—	Hämoptoe und Exitus unmittelbar nach der Injektion
34	14	1450	1130	—	Die ganze Aorta stark erweitert. 1 grösseres Aneurysma, 3 bis 4 kleine Plaques
35	11	1540	1320	Pericarditis	Unverändert
36	10	1920	1900	—	3—4 kleine Plaques

18 Kaninchen erhielten 3—4 ccm Sesamöl, gleichzeitig mit intravenöser Injektion 0,10—0,15 ccm Adrenalin. Die Zahl der Injektionen schwankte zwischen 12 und 19, drei Tiere fielen nach 2,5 bzw. 6 Injektionen weg, so dass nur 15 Tiere in Betracht kommen, von diesen erkrankten 4. Die Aorta war nur in einem Falle stärker angegriffen, während in den anderen drei Fällen die Erkrankung nur sehr gering war. Von 11 Versuchstieren blieb die Gefässwand ganz unverändert. Zu gleicher Zeit behandelte ich 18 Kontrolltiere mit reinem Adrenalin; davon fielen 5 nach 1—4 Injektionen weg. Von den übrigen 13 erkrankten 10, und zwar grösstenteils in höherem Grade.

Diese Versuchsreihe führte daher zu dem überraschenden Ergebnis, dass auch das Sesamöl eine Schutzwirkung gegenüber der Adrenalinarterionekrose besitzt.

In dem Jodipin hatte folglich nicht dessen Jodgehalt, sondern der Oelgehalt die erwünschte Wirksamkeit. Nun war es fraglich, in welcher Weise das Sesamöl wirkte. Vor allem war es fraglich, ob der Fettgehalt oder eine andere spezifische Eigenschaft des Sesamöls die Entstehung der Arterionekrose verhinderte.

Ich verabreichte daher den Versuchstieren das Fett in einer anderen Form. Am geeignetsten fand ich die subkutane Injektion von Ol. olivarum, von dem ich dieselben Mengen gab, wie in den vorigen Versuchen vom Sesamöl. Die beiden Oelgattungen wurden von Herrn Dozenten Dr. v. Fenyvesi genau identifiziert, wofür ich ihm auch an dieser Stelle danke.

Mit Ol. olivarum behandelte ich 5 Kaninchen; 1 fiel nach drei Injektionen weg. Die anderen erhielten 15—32 Injektionen. Zwei wurden krank, zwei blieben unver-

ändert. Von den 5 Kontrolltieren erkrankten 4. Das Ol. olivarum scheint auch eine schützende Wirkung zu haben, denn die Aorta des einen erkrankten Tieres war nur in sehr geringem Masse angegriffen.

Tabelle D.

Mit Adrenalin und Ol. Olivarum behandelte Tiere.

Kan. No.	Zahl u. Dosis d. Injektionen: Adrenalin	Zahl u. Dosis d. Injektionen: Ol. Olivarum	Anfang Gew. g	Gew. beim Tode g	Bemerkungen	Aorta
1	19 à 0,10 bis 0,15 ccm	19 subkutan à 3—4 ccm	1680	1880	—	Unverändert
2	3	3	1620	1470	—	"
3	32	32	1650	1700	—	Die Aorta im Ganzen verdickt. EinigePlaques, 2 Aneurysmen
4	15	15	1490	1250	—	Unverändert
5	18	18	1470	1370	—	2 ganz kleine Plaques

Kontrolltiere ohne Ol. Olivarum.

Kan. No.	Adrenalin Zahl u. Dosis d. Injektionen	Anfang Gewicht g	Gewicht beim Tode g	Bemerkungen	Aorta
6	11 à 0,10 bis 0,15 ccm	1540	1320	Pericarditis	Unverändert
7	14	1450	1130	—	Die ganze Aorta stark erweitert.
8	10	1920	1900	—	1 grösseres Aneurysma, 3—4 kleine Plaques 3—4 kleinere Plaques
9	16	1550	1130	—	Die ganze Aorta stark erweitert. Zahlreiche Aneurysmen. Ganz leichtes Atherom
10	18	1330	1050	—	Zahlr. klein. u. gröss. Aneurym. Viele gröss. u. kleinere Plaques

Man könnte denken, dass das Fett als gutes Nahrungsmittel die Widerstandsfähigkeit der Tiere gegenüber der toxischen Wirkung des Adrenalins zu erhöhen vermag. Aus der Gewichtsveränderung der Tiere lässt sich aber dies nicht feststellen. Denn wir sehen in den Versuchen bei grossem Gewichtsverluste die Gefässwand unverändert bleiben, hingegen bei Gewichtszunahme eine ausgesprochene Erkrankung. Es ist möglich, dass alle dem Adrenalin entgegenwirkenden Mittel ihre schützende Wirkung nur bis zu einer Anzahl von Injektionen auszuüben vermögen. Wird diese Zahl überschritten und erreicht die Adrenalinwirkung einen höheren Grad, so ist es leicht möglich, dass die Gegenmittel nicht mehr genügend wirken. In einwandsfreien Versuchen ist es daher erwünscht, dass nebst Anwendung von denselben Adrenalinpräparaten auch die Zahl der Injektionen beiläufig die gleiche bleiben soll.

Man kann sich die Fettwirkung ähnlich vorstellen, wie dies Ehrlich bezüglich des Tetanustoxins fand. Es zeigte sich nämlich, dass für gewisse Tierarten das Tetanustoxin unschädlich ist. Die Ursache dieses

exzeptionellen Benehmens konnte Ehrlich darin feststellen, dass das Fettgewebe dieser Tiere das Tetanustoxin in sich aufnimmt und dessen Wirksamkeit verhindert. Eine ähnliche Beziehung besteht vielleicht zwischen Sesamöl und Adrenalin.

Ich wollte mich davon derart überzeugen, dass ich 10 ccm Adrenalin mit 100 ccm Sesamöl ausgeschüttelt und nach dieser Vorbehandlung 2 Versuchstieren intravenös injizierte.

Nach 20 Injektionen von à 0,15 ccm des so behandelten Adrenalins zeigte sich bei einem Kaninchen eine hochgradige Arterionekrose, bei dem anderen war die Aorta im ganzen erweitert, jedoch keine Plaques. Von den Kontrolltieren blieben zwei gesund, eines erkrankte hochgradig.

Tabelle E.

Mit Oel ausgeschütteltem Adrenalin behandelte Tiere.

Kan. No.	Mit Oel vorbeh. Adrenalin Zahl u. Dosis d. Injektionen	Anfang Gewicht g	Gewicht beim Tode g	Bemerkungen	Aorta
1	23 à 0,15 ccm	2000	1840	Aorta etwas erweitert	Keine Veränderungen
2	20	1500	1500	—	Viele Plaques

Kontrolltiere mit Adrenalin behandelt.

Kan. No.	Adrenalin Zahl u. Dosis d. Injektionen	Anfang Gewicht g	Gewicht beim Tode g	Bemerkungen	Aorta
3	11 à 0,15 ccm	1540	1320	Pericarditis	Keine Veränderungen
4	18	1330	1050	—	Viele Plaques
5	12	1860	1600	—	Keine Veränderungen

Dieser Versuch beweist, dass ausserhalb des Organismus das Sesamöl dem Adrenalin die Wirksamkeit nicht entziehen kann; wenn daher das Sesamöl in einer ähnlichen Weise wirken sollte, wie ich es von dem Tetanustoxin erwähnte, so bedarf es zu dieser Wirkung unbedingt der Vermittlung des lebenden Organismus.

Die Wechselbeziehung zwischen Jodkali und Adrenalin, ferner die Wirksamkeit des mit Oel vorbehandelten Adrenalins versuchte ich auch in einer anderen Art und Weise zu kontrollieren.

Nach den Angaben Ehrmanns kann man die Wirksamkeit des Adrenalins derart beurteilen, dass man enukleierte Froschbulbi in kleinen trichterförmigen Gefässen in die zu untersuchende Lösung bringt und die Erweiterung der Pupille beobachtet. Wirksames Adrenalin erweitert auch in sehr hoher Dilution die Pupille.

Ich habe die Versuche derart angestellt, dass ich enukleierte Froschbulbi: 1. in einer physiologischen Kochsalzlösung, 2. in 5 proz. Jodkali, 3. in einem Gemische von 0,15 ccm Adrenalin (1 : 1000) und 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung, 4. in einem Gemische von 0,15 ccm Adrenalin (1:1000) und 5 proz. Jodkali versetzte.

Die Bulbi 1 und 2 blieben unverändert; 3 und 4 zeigten nur eine sehr geringe Differenz, indem sich der Bulbus in dem Jodkali-Adrenalingemische etwas weniger erweiterte.

Nachdem diese Differenz sehr gering war und sich in allen diesbezüglichen Untersuchungen nicht regelmässig wiederholte, fühlte ich mich nicht berechtigt, ihr eine Beweiskraft zuzuschreiben: Diese Methode lieferte daher ein Resultat, welches mit den Tierversuchen in voller Uebereinstimmung darauf hinweist, dass das Jod die Wirkung des Adrenalins in keiner Weise zu beeinflussen vermag.

Tabelle F.

Zeit	Adrenalin + 0,9 % NaCl. 0,15 ccm : 5 ccm	Adrenalin + J. K. 0,15 ccm : 5 ccm 5 % J. K.	0,9 % NaCl.	5 % J. K.
11·10 a. m.	Zusatz der Lösungen zu den Bulbi			
11·20	Geringe Erweiterung	Sehr geringe Erweit.	Unverändert	Unverändert
11·25	Zunehm. „	Zunehm. Erweiterung	„	„
11·30	Pupille beginnt sich zu runden	„ „	„	„
11·37	Fast rund	Fast rund, etwas weniger erweitert	„	„
11·45	Maximal.Erweiterung	Maximal.Erweiterung	„	„
2	—	—	—	—

Eine andere Reihe der Versuche bezog sich auf das mit Oel ausgeschüttelte Adrenalin, welches in verschiedenen Lösungen nach der von Ehrmann angegebenen Methode untersucht wurde.

In einer Lösung 1 : 5000 erweiterte sich der Bulbus in dem mit Oel behandelten Adrenalin etwas weniger, das Gegenteil geschah in einer Lösung 1 : 50000. Hier waren die Differenzen unregelmässig und auch gering.

Die Oelbehandlung hatte folglich gar keinen Einfluss auf die Wirksamkeit des Adrenalins. Der wirksame Bestandteil des Adrenalins kann daher in vitro durch Oel nicht entfernt werden, wie dies auch schon aus den bezüglichen Tierversuchen hervorgeht.

Tabelle G.

Zeit	Adrenalin 1 : 5000	Mit Oel vorbehandelt. Adrenalin 1 : 5000	Adrenalin 1 : 50 000	Mit Oel vorbehandelt. Adrenalin 1 : 50 000
11·20 a. m.	Zusatz der Lösungen zu den Bulbi			
11·30	Geringe Erweit.	Geringe Erweiterung	Geringe Erweit.	Geringe etwas gröss. Erweiterung
11·40	Zunehm. „	Sehr wenig zunehm. Erweiterung	Zunehm. „	Zunehm. Erweiterung
11·50	„ „	Sehr wenig zunehm. Erweiterung	„ „	„ „
12	Maximale „	Etwas weniger, aber doch maxim. erweit.	Maximale „	Maximale Erweiterung etwas grösser als die übrigen
2	—	—	—	—



Die Ergebnisse meiner Versuche lassen sich im folgenden zusammenfassen:

1. Bei Kaninchen gelingt es, die durch Adrenalinbehandlung erzeugte Arterionekrose durch eine gleichzeitige Behandlung mit Jodipin prophylaktisch zu bekämpfen.

2. Die Jodkaliumbehandlung besitzt nicht die erwähnte schützende Fähigkeit, im Gegenteil: sie scheint eher eine die Krankheit befördernde Wirkung zu haben.

3. Dieser Gegensatz findet seine Erklärung darin, dass ein Bestandteil des Jodipins, das Sesamöl, für sich allein auch die Entstehung der Arterionekrose zu verhindern fähig ist. Folglich ist die Wirksamkeit des Jodipins nicht von dessen Jodgehalt, sondern von dessen Oelgehalt abhängig.

Literatur.

A. v. Koránvi, Deutsche med. Wochenschr. 1906. No. 17.
Piero Boveri, Deutsche med. Wochenschr. 1906. No. 22.
J. Bilaud, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1906. Bd. 87. 5 u. 6 ff.
W. T. Cummins u. P. S. Stout, Univ. of Pennsylvania Med. Bull. 1906. Bd. XIX. p. 100—102. Ref. in Biochemisches Zentralbl. Oktoberheft 1906. (1845.)
A. v. Korányi, Deutsche med. Wochenschr. 1907. No. 5.
Rud. Ehrmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905.



XXXIII.

Aus dem diagnostischen Institut der Universität Budapest.
(Direktor: Prof. Dr. A. v. Korányi.)

Ueber die Wirkung des Spermins bei Adrenalin-Arterionekrose.

Von

Dr. **Franz Schrank.**

Es wurde bisher schon von mehreren Seiten auf den Gegensatz zwischen Spermin und Adrenalin hingewiesen, derselbe wird augenscheinlich, wenn man die Theorien über die Wirkung der beiden vergleicht. Die Entstehung der Arterionekrose nach Adrenalininjektionen wird teils durch die Erhöhung des Blutdruckes, teils durch die lokalisierte toxische Wirkung des Adrenalins erklärt. Von dem Spermin ist es bewiesen, dass es den Blutdruck zu beeinflussen vermag und ausserdem gewissen toxischen Einwirkungen gegenüber entgiftend wirkt. Baum bewies in seinen Versuchen, dass, wenn man auf die Zunge oder Schwimmhaut von kurarisierten Fröschen einige Tropfen Spermin träufelt, fast plötzlich eine starke Beschleunigung der Zirkulation und Erweiterung der Arterien und Kapillaren eintritt. Gerade das Gegenteil bewirkt das Adrenalin, welches ein kräftiges Zusammenziehen der Gefässe verursacht. Die Aenderung des Gefässdurchmessers hat die wichtigste Rolle bei der Bestimmung der Grösse des Blutdruckes. Nachdem aber das Spermin vasodilatierend wirkt, schien die Voraussetzung berechtigt zu sein, dass bei gleichzeitiger Anwendung mit Adrenalin der durch diesen verursachte Gefässkrampf aufgehoben oder vermindert wird.

Aber nicht nur in der mechanischen Wirkung, sondern, wie ich schon erwähnte, auch in der chemischen stehen Adrenalin und Spermin im Gegensatz zu einander. Poehl betrachtet das Spermin als einen positiven Katalysator für die physiologischen Oxydationsprozesse, dasselbe bewies Tarchanoff in Tierversuchen. Hingegen ist das Adrenalin nach Tarchanoff ein positiver Katalysator für die Reduktionsprozesse des Organismus, wofür er als Beweis das Auftreten der Glykosurie betrachtet.

Die letztere Ansicht scheint dadurch bekräftigt zu sein, dass nach Wolownik-Charkow ein gewisser Einfluss der Sperminınjektionen auf



die Adrenalin-Glykosurie nicht zu leugnen ist. Diese Wirkung beeinflusst aber vielmehr den Zeitpunkt des Eintretens der Glykosurie als die ausgeschiedene Zuckermenge. In seinen Versuchen erfuhr er nämlich, dass sich nach den gereichten Adrenalindosen schon nach Verlauf von 1—2 Stunden fast immer Zucker im Harn zeigte. Bei gleichzeitiger Sperminbehandlung trat diese Erscheinung bedeutend später auf, so dass eine retardierende Wirkung in bezug auf das Phänomen sicher ist.

Ausserdem sprechen die klinischen Beobachtungen von Maximovitsch dafür, dass bei Arteriosklerose die therapeutische Verwendung des Spermins gute Resultate liefert.

Der Aufforderung Prof. Dr. Fürsten J. v. Tarchanoff folgeleistend habe ich unter Leitung des Herrn Prof. Dr. A. v. Korányi derartige Untersuchungen angestellt, dass ich bei gleichzeitiger subkutaner Verabreichung von Sperminum-Poehl und Adrenalin die Veränderungen der Aorta bei Kaninchen beobachtete.

17 Kaninchen erhielten 2—3mal täglich 2 ccm Spermin und 0,10—0,15 ccm Adrenalin. 11 blieben gesund, zwei erkrankten hochgradig und drei in geringem Masse. Bei einem Versuchstier erschien die Aorta makroskopisch verdächtig, folglich unterzog ich dieselbe einer mikroskopischen Untersuchung, welche zeigte, dass auch hier eine ausgesprochene Nekrose der Media vorhanden war.

Von 18 Kontrolltieren, welche jeden 2.—3. Tag 0,10—0,15 ccm Adrenalin bekamen, fielen 5 vorzeitig, das heisst nach 1—4 Injektionen, von den 14 in Betracht kommenden Versuchen waren 10 meist hochgradig erkrankt, während die Aorta von 3 Versuchstieren unverändert blieb (siehe Tabelle).

Mit Adrenalin und Spermin behandelte Tiere.

Kan. No.	Zahl und Dosis der Injektionen Adrenalin	 Spermin	Anfang Gew. g	Gew. beim Tode g	Bemerkungen	Aorta
1	20 à 0,10—0,15 ccm	20 2% Spermin.-Poehl pro Injekt. ca. 2 ccm	—	—	Starke Abmagerung	Unverändert
2	20 à 0.10—0,15 ccm	20 à 2 ccm	—	—	—	„
3	17 à 0,10—0,15 ccm	17 à 2 ccm	1830	1760	—	„
4	19 à 0,15 ccm	19 à 2 ccm	1500	1200	Histologische Untersuchung	Die Intima der Aorta zeigt in ihrer ganzen Länge Längsfalten
5	25 à 0,10—0,15 ccm	25 à 2 ccm	1700	1070	—	Unverändert
6	16 à 0,10—0,15 ccm	16 à 2 ccm	1550	1710	—	1—2 kleine Plaques
7	18 à 0,10—0,15 ccm	18 à 2 ccm	1430	1510	—	Unverändert
8	16 à 0,10—0,15 ccm	16 à 2 ccm	2000	1950	—	„
9	16 à 0,10—0,15 ccm	16 à 2 ccm	1650	1620	—	Viele Plaques
10	10 à 0,10—0,15 ccm	10 à 2 ccm	1400	1240	—	2 grössere, 1—2 kleiner. Plaques
11	15 à 0,10—0,15 ccm	15 à 2 ccm	1590	900	—	Unverändert
12	16 à 0,10—0,15 ccm	16 à 2 ccm	1490	1070	—	„
13	16 à 0,10—0,15 ccm	16 à 2 ccm	1690	1200	—	Unbedeut. Veränderung
14	15 à 0,10—0,15 ccm	15 à 2 ccm	1610	1760	—	Unverändert
15	15 à 0,10—0,15 ccm	15 à 2 ccm	1100	1100	—	Unbedeut. Veränderung
16	15 à 0,10—0,15 ccm	15 à 2 ccm	1330	1430	—	Unverändert
17	7 à 0,10—0,15 ccm	7 à 2 ccm	1840	1610	—	„



Kontrolltiere ohne Spermin.

Kan. No.	Adrenalin Zahl und Dosis der Injektionen	Anfang Gew. g	Gew. beim Tode g	Bemerkungen	Aorta
18	20 à 0,15 ccm	—	—	Starke Abmagerung	Die ganze Aorta stark erweitert, ihre Wand hochgradig verändert. Viele grosse Plaques
19	20 à 0.10—0,15 ccm	—	—	Zunahme	3 sehr grosse u. 3—4 kleine Plaques
20	12 à 0,10—0,15 ccm	—	—	Abmagerung	1 gröss. und 2 kleine Plaques
21	6 à 0,10—0,15 ccm	—	—	—	2—3 kleine Plaques
22	24 à 0,10—0,15 ccm	2060	1670	—	Die ganze Aortawand hochgrad. verändert. Viele grosse u. kleine Plaques
23	8 à 0,10—0,15 ccm	—	—	—	Leicht. Atherom. 1—2 ganz kl. Plaques
24	16 à 0,10—0,15 ccm	1760	1510	—	2 sehr grosse, 3 kleinere und 2 ganz kleine Plaques
25	15 à 0,10—0,15 ccm	1620	1040	—	Zahlr. Aneurysm. 4—5 gröss. Plaques
26	16 à 0,10—0,15 ccm	1360	1180	—	Unverändert
27	15 à 0,10—0,15 ccm	1370	1300	—	"
28	4 à 0,10—0,15 ccm	1680	1530	—	"
29	3 à 0,10—0,15 ccm	1800	2030	—	"
30	2 à 0,10—0,15 ccm	1330	1360	—	"
31	1 à 0,10 ccm	1400	—	—	Hämoptoe u. Exitus unmittelbar nach der Injektion
32	1 à 0,15 ccm	1450	—	—	Hämoptoe u. Exitus unmittelbar nach der Injektion
33	14 à 0,10—0,15 ccm	1450	1130	—	Die ganze Aorta stark erweitert. Ein gröss. Aneurysm. 3—4 kleine Plaques
34	11 à 0,10—0,15 ccm	1540	1320	Pericarditis	Unverändert
35	10 à 0,10—0,15 ccm	1920	1900	—	3—4 kleinere Plaques

Wenn wir diese beiden Versuchsreihen vergleichen, so ist ein bedeutender Unterschied zugunsten des Spermins vorhanden. Das Spermin besitzt daher die Fähigkeit, die Entstehung der Adrenalinarterionekrose bei gleichzeitiger Verabreichung in einer grossen Zahl der Fälle zu verhindern.

Ob hier die entgegengesetzte Wirkung auf den Blutdruck oder die entgiftende Eigenschaft des Spermins wirksam eintrat, lässt sich aus diesen Versuchen nicht feststellen. Tatsache ist, dass die Tierversuche das antagonistische Benehmen der beiden Substanzen beweisen.

Literatur.

B. Wolownik-Charkow, Virch. Arch. 1905. Bd. 180. H. 2. — J. Baum, Berl. klin. Wochenschr. 1905. No. 4. — J. Maximovitsch, Russische med. Rundsch. 2. J. 1904. No. V. — Poehl, Tarchanoff, Poehl, Wachs. Organotherapie. 1905. Erste Hälfte.



XXXIV.

Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik zu Berlin.

Untersuchungen über die Agglutination des Bacterium coli.

Von

cand. med. **Eduard Mayer.**

Da sich im Blutserum für manche Bakterien Agglutinine finden, ohne dass diese Agglutininbildung mit Sicherheit auf einen bestehenden oder abgelaufenen Infekt bezogen werden kann, so ist es notwendig, dass bei der Feststellung einer pathologisch gesteigerten Agglutininbildung auch untersucht wird, ob und in welchem Masse die betreffenden Bakterien auch vom Serum anscheinend normaler Menschen agglutiniert werden. Ich möchte daher zunächst über Höhe und Häufigkeit der sogenannten „Normalagglutination" des B. coli einiges vorausschicken.

In der Literatur finden sich sehr verschiedene Angaben über die Höhe der Normalkoliagglutination: Pfaundler (20) fand bei Kindern und Säuglingen keine positive Reaktion bei Verdünnung 1 : 10, auch nicht mit konzentriertem Serum, bei älteren Kindern selten bei 1 : 30; nach Biberstein und Stern (3 und 29) reagierte das Serum von 25 Gesunden oder von Kranken ohne Affektion des Darmkanals bis höchstens 1:60 bei zweistündiger Beobachtungszeit und mikroskopischer Beobachtung. Jutta gibt Werte bis 1 : 100, Kraus bis 1 : 50. Nach van de Velde (32) wurden von 25 Colibakterien vom normalen menschlichen Serum nach 2 Stunden 20 in Verdünnung 1:10, dagegen kein einziges bei 1:100 agglutiniert. Aehnlich wie menschliches Serum zeigt auch Tierserum (Pferde-, Kaninchen-, Meerschweinchen-, Schafserum) Normalagglutination des B. coli, doch scheint beim Kaninchen die Reaktion häufig zu fehlen.

Meine eigenen Untersuchungen über diesen Punkt stellte ich mit den Seris von 62 Patienten und Gesunden gegenüber dem Kolistamm R an. Dieser Stamm war sehr leicht agglutinabel, zeigte aber nie, so oft kontrolliert wurde, Spontanagglutination. Er stammte von dem S. 497 erwähnten Patienten R. Dies B. coli R bildete auf Drigalski-Agar rote Kolonien, wuchs auf Gelatine und in Bouillon gut, verflüssigte erstere nicht, zeigte in siebentägiger Bouillonkultur reichliche Indolbildung, d. h. es trat nach Hinzufügung von 0,01 proz. Natriumnitritlösung und 1 ccm Salzsäure deutliche Rotfärbung ein. Milch wurde koaguliert, Lakmus-



molke gerötet und getrübt und Traubenzucker vergoren. Die Stäbchen waren nur schwach beweglich. Ueber Impfungen mit denselben s. S. 489. Ferner wurden auch die drei Kolistämme M, N und L mit vielen Seren auf ihre Agglutinabilität untersucht. Alle drei waren durch obige kulturelle Prüfungen vom B. coli R nicht zu trennen.

Ich lasse zunächst eine genaue Schilderung der von mir angewandten Methode folgen; es ist dieselbe, welche Jürgens in No. 25 des Jahrganges 1905 der Medizinischen Klinik (13b) und im 43. Band der Zeitschrift f. Hyg. u. Inf. (13a) angegeben hat.

Das Blut wurde (mit Ausnahme der Neugeborenen und deren Mütter, wo das Blut bei der Geburt aus der Nabelschnur bzw. aus den blutenden Genitalien gewonnen wurde, und von Patient 23, 24 und 62, wo es durch Venaesektion erhalten wurde) bei allen Patienten nach Einstich in das durch Aether gereinigte und hyperämisch gewordene Ohrläppchen mittelst Kapillaren entzogen. Diese wurden zugesiegelt und einige Zeit verwahrt, nach etlichen Stunden oder sogar nach wenigen Minuten wurde das Blutkoagulum herausgezogen, während das Serum im Röhrchen zurückblieb und eventuell bei grösserer Beimengung von Blutkörperchen in eine andere Kapillare übergefüllt wurde. So konnte das Serum tage- und wochenlang bei Eisschranktemperatur aufbewahrt werden. Wenn nun Agglutinationsversuche angestellt werden sollten, so wurden mittelst Pipette z. B. 0,1 ccm Serum abgemessen; wollte man nun 50-fache Verdünnung herstellen, so wurden 4,9 ccm physiologischer Kochsalzlösung beigefügt; durch Hinzufügung entsprechender Mengen Kochsalzlösung wurden weitere Verdünnungen erzielt. Von diesen wurde dann je 1 ccm in ein Reagenzröhrchen gebracht und hierin von einer meist auf Drigalski-Conradischen Lakmus-Agarplatten ausgestrichenen 12 — 18 stündigen Kultur 1 Oese zerrührt und durch Schütteln gleichmässig zerteilt. Sodann kamen diese Aufschwemmungen in den Brutschrank, wo sie bei 37° C. 2—3 Stunden verblieben. Die Beobachtung geschah in der Hauptsache mikroskopisch unter makroskopischer Kontrolle und zwar mit Oelimmerson, künstlicher Auerlichtbeleuchtung ohne Beleuchtungssammellinse; bei dieser Anordnung war eine rasche und deutliche Orientierung möglich; die Deckgläschen müssen natürlich so dünn sein, dass der ganze Tropfen auch in seinen unteren Partien durchmustert werden kann. Als Stufen des Agglutinationsgrades wurden folgende festgesetzt:

|| makroskopisch: deutliche Haufenbildung; mikroskopisch: grosse und kleine Haufen von Bakterien, fast keine einzelnen Stäbchen.

++ makroskopisch: eben noch erkennbare Agglutination; mikroskopisch: grosse und kleine Haufen, dazwischen noch einzelne Bakterien.

+ makroskopisch: keine erkennbare Agglutination; mikroskopisch: in jedem Gesichtsfeld eine grössere Anzahl meist kleiner Häufchen, dazwischen sehr viele Einzelbakterien.

± mikroskopisch: da und dort noch ein deutliches Häufchen von 3—5 Bakterien, in einem Gesichtsfeld oft nur ein oder einige wenige solcher Häufchen („A_2“ der Autoren).

0 weder makroskopisch noch mikroskopisch erkennbare Agglutination.

Bei diesen Untersuchungen ergab sich:

1. dass das Blut Neugeborener selten und in geringer Stärke, nur bei mikroskopischer Betrachtung erkennbar, doch vereinzelt immerhin noch in Verdünnung 1 : 100 den Kolistamm R agglu-



tinierte; bemerkenswert war dabei die Uebereinstimmung der Agglutinationskraft mit derjenigen des entsprechenden mütterlichen Serums;

2. dass das Blutserum mancher Gesunder und Nicht-Darm- oder Tuberkulosekranker noch deutlich bei 1 : 250 mikroskopisch und 1 : 100 noch makroskopisch das B. coli R agglutinierte;
3. dass mit zunehmendem Alter die Koliagglutination regelmässiger und stärker vorhanden ist, doch erscheint diese Regel nicht ohne Ausnahmen;
4. dass andere Kolistämme, die sich nach den vorgenommenen kulturellen Prüfungen vom B. coli R durch nichts unterscheiden, viel geringere Agglutinabilität zeigten als der Kolistamm R;
5. dass die 10 Sera, die bei der Geburt von 10 Frauen erhalten wurden, sehr geringe Reaktion aufwiesen.

Diese von mir gefundenen Resultate stimmen im allgemeinen mit den in der Literatur angegebenen Ergebnissen überein. Die Agglutination bei Neugeborenen könnte man so deuten, dass von der Mutter auf das Kind Agglutinine übergegangen sind; Untersuchungen über ihr später vielleicht eintretendes Verschwinden konnten aus technischen Gründen nicht angestellt werden. Die Koli-Normalagglutination bei Erwachsenen kommt also, um nochmals alles zusammenzufassen, in Werten bis 1:100 und höher für die makroskopische Betrachtung vor; die mikroskopische Grenze liegt noch ziemlich höher; inwieweit die Reaktion bei Tuberkulösen als normal zu betrachten ist, soll weiter unten erörtert werden. Dass der Bakterienstamm ein wesentlicher Faktor für die Stärke der Reaktion ist, wurde auch schon erwähnt.

Schon bei der Untersuchung der Normalagglutination fällt die verschiedene Agglutinabilität der Kolistämme auf. Um zu erfahren wie sich die einzelnen Stämme von B. coli in Beziehung zur Agglutinabilität und Agglutininerzeugung unter bekannten Bedingungen verhalten, wurden deshalb schon häufig künstliche Immunisierungen von Tieren vorgenommen.

In der Regel wurden dazu Kaninchen oder Meerschweinchen verwandt, ausnahmsweise auch andere Tiere, z. B. Pferde (Rothberger, van de Velde) oder Schafe benützt. Meist mittelst subkutaner Impfung wurde die agglutinogene Substanz dem Versuchstier einverleibt. Ob lebende oder tote Bakterien oder nur ihre giftfreien Eiweisssubstanzen verwendet werden sollen, wird im allgemeinen dahin entschieden, dass getötete Bakterien stärker und sicherer agglutininerzeugend wirken als lebende [Radzievsky (23)].

Viele dieser Untersuchungen sind ja in der einschlägigen Literatur häufig zitiert; van de Velde, Widal und Nobécourt, Achard, Wolf, Smith, Rodet, Rothberger, Radzievsky, Jatta, Cany,



Zupnik, Porcile u. a. haben alle solche Immunisierungsversuche angestellt. Kurz beschreiben möchte ich die Untersuchungen, die ich selbst mit zwei Kolistämmen unternahm.

Mit dem S. 486 beschriebenen Koli R aus dem diarrhoischen Stuhl eines Tuberkulösen wurde ein Kaninchen geimpft, in der Regel mit 3—4 Oesen einer lebenden in Kochsalz aufgeschwemmten etwa zwanzigstündigen Agarkultur. Ebenso wurde ein zweites Kaninchen mit dem Koli M aus dem Darm eines Typhusrekonvaleszenten geimpft, das sich kulturell und morphologisch ebenso verhielt wie Koli R, aber an Agglutinabilität ihm bedeutend nachstand, wie aus den Untersuchungen über Normalagglutination des B. coli schon hervorging.

Bei dem mit R. coli geimpften Kaninchen, dessen Serum vor der ersten Impfung weder für R-, noch N-, noch M. coli bei 50facher Verdünnung irgend welche Spuren von mikroskopischer Agglutination zeigte, traten am 11. bezw. 16. Tage nach der ersten Impfung für das R. coli Agglutinationswerte von 1000 bei makroskopischer Beobachtung, von 2500 bei mikroskopischer Beobachtung auf. Andre Kolistämme (L, M, N) oder der Typhusstamm wurden nie agglutiniert bei 50facher Verdünnung. Am 21. Tage waren die Agglutinationswerte für R. coli schon geringer, um am 50. Tage nach der ersten Impfung auf 1 : 50 makroskopisch (1 : 100 mikroskopisch) zu sinken. Geimpft wurde nach der ersten Impfung noch 5 mal, nämlich am 7., 12., 19., 22. und 49. Tage nach derselben. Am 54. Tage starb das Kaninchen.

Das mit Koli M geimpfte Kaninchen, dessen Serum vor der ersten Impfung auch keine nennenswerte Agglutinationskraft für Kolistämme oder für den Typhusstamm hatte, zeigte ein anderes Verhalten. Für den homologen Stamm, d. h. den Stamm M, trat erst am 21. Tag bei 1 : 50 eine Spur von mikroskopischer Agglutination ein, am 41. Tag war die mikroskopische Agglutination bei 1 : 100 deutlich. Geimpft wurde stets gleichzeitig mit denselben Mengen einer Agarkultur wie bei R-Kaninchen. Für den R-Kolistamm traten auch erst am 21. Tage und noch mehr am 47. und 55. Tage stärkere Agglutinationswerte auf (bis 1 : 1000 bei makroskopischer Beobachtung). Ausserdem aber erschienen nach der ersten Impfung für den Kolistamm L und den Typhusstamm Agglutinationswerte von 1 : 50 bis 1 : 100 und blieben die ganze Zeit der Beobachtung über bestehen.

Als Ergebnis aller Untersuchungen springt sofort die merkwürdige Tatsache in die Augen, die schon Durham im Juli 1896 aussprach, dass nämlich, wenn ein Serum seinen eigenen zur Immunisierung benützten, d. h. den „homologen" Kolistamm agglutiniert, dasselbe Serum oft nur sehr schwach oder überhaupt nicht andere Kolistämme beeinflusst. Ja, es kann als Regel — mit nur wenigen Ausnahmen — gelten, dass jener „homologe" Kolistamm am höchsten agglutiniert wird. Ausnahmen von dieser Regel finden sich bei Rothberger, der ein Serum herstellte, das zwar fremde Kolistämme agglutinierte, den eigenen aber überhaupt nicht, bei Zupnik und bei meinen eigenen Untersuchungen (M-Serum). Eine Erklärung für diese Ausnahmen dürfte in der geringen Agglutinabilität des betreffenden Stammes zu suchen sein (vgl. M-Koli). So „besitzt die Reaktion — bei B. coli — immer mehr oder weniger nur einen individuellen Charakter" (Paltauf).

Andere Kolistämme, die nicht zur Immunisierung benutzt wurden, werden in sehr verschiedener Weise von Koliseren beeinflusst. Von einem Serum werden gewisse Stämme stark, manche Stämme schwach



oder gar nicht agglutiniert, während ein anderes Serum sich umgekehrt verhalten kann oder überhaupt scheinbar regellos manche Stämme bevorzugt. Doch kann man i. a. leicht und schwer agglutinable Koli-Stämme unterscheiden.

Kulturelle Gleichartigkeit bzw. Verschiedenheit bedingt nach Uebereinstimmung fast aller Autoren keineswegs diese Unterschiede, ebensowenig werden sie durch biologische Eigenschaften, z. B. höhere Virulenz erklärt. Der Meinung Rodet's (24), dass das höhere Züchtungsalter die Agglutinabilität der Kolibazillen günstig beeinflusst. haben sich die anderen Autoren nicht angeschlossen. Absolut inagglutinable Kolibakterien scheinen selten (oder überhaupt nicht) vorzukommen; immerhin fand Rothberger Kolibakterienstämme, die weder vom homologen, noch von einem polyvalenten Serum, bei dem der betreffende Stamm auch mitgewirkt hatte, noch vom Serum fremder Koli beeinflusst wurden.

Wenn Kolibakterien durch ein Koliimmunserum nicht agglutiniert werden, so kann man immer noch an die Möglichkeit denken, dass wenigstens die haptophore Gruppe des Serums mit der agglutinablen Bakteriensubstanz vereinigt sei, während die Wirkung der funktionellen oder agglutinophoren Gruppe des Serums auf die koagulable Gruppe der Bakterien aus irgend einem Grunde, etwa weil für heterologe Bakterien nur Agglutinoide, d. h. Agglutinine ohne funktionelle Gruppe, gebildet würden, ausbleibt. Dann müssten die Bakterien aber für ein sie sonst agglutinierendes Serum inagglutinabel geworden sein; dass dies aber nicht der Fall ist, zeigt folgender Versuch, den ich anstellte, um dieser Frage näher zu treten:

In das auf 1 : 25 verdünnte Serum eines Kaninchens, das mit Koli R (s. o.) geimpft worden war und dessen Serum diesen, also den homologen, Stamm in Verdünnung 1 : 500 bei 2stündigem Verweilen im Brutschrank noch deutlich makroskopisch und mikroskopisch agglutinierte, wurde der Kolistamm L (s. S. 494) eingebracht; nach 2 Stunden war weder mikroskopisch noch makroskopisch eine Spur von Agglutination zu bemerken; hierauf wurde das Serum des Patienten L in Verdünnung 1 : 50 mit dem gleichen Teil der L-Bakterienaufschwemmung in R-Immunserum gemischt, so dass das L-Serum auf $^1/_{100}$ verdünnt war. Nach 2stündigem Verweilen bei 37° C. war vollständige Agglutination der L-Bakterien eingetreten. Diese waren also durch das R-Serum nicht gebunden.

Da weder die Erforschung kultureller oder biologischer Eigentümlichkeiten von Kolibakterien noch die Annahme von Agglutinationshemmungen bei unsichtbar vorhandener Serumreaktion die Mannigfaltigkeit der Koliagglutination aufzuklären imstande war, so suchte man nach einer neuen Grundbedingung für eine Einheitlichkeit in dieser Hinsicht.

Rothberger (26) stellte zur Lösung dieser Frage Agglutinationsversuche an mit Kolibakterien der verschiedensten Provenienz (aus normalem Darm, aus katarrhalischem Darm, aus Cystitiseiter, aus Empyemeiter von der Highmorshöhle beim Kaninchen und aus typhusverdächtigem Wasser); er fand absolut keinen Zusammen-



hang zwischen Provenienz und Agglutination, auch nicht zwischen Kolistämmen aus pathologischen Sekreten und ihren Seren oder zwischen normalen Darmkolibakterien und ihren Immunseren.

Nur insofern schien gleiche Provenienz Einheitlichkeit der Agglutination zu bedingen, als gleichzeitig in einem Darm eine Koliflora vorhanden ist, welche in Beziehung zur Agglutination als einheitlich zu betrachten ist. Escherich sprach von „individueller Anpassung“ der Kolibakterien an einen Organismus, von „Entstehung geradezu persönlicher Kolirassen“. Die Versuche von Wolf, Smith, Jatta und Cany bestätigen diese Annahme. Doch dass bei genauerer eingehender Untersuchung keineswegs alle Koli im Darm Erwachsener oder künstlich genährter Kinder einheitliche Agglutinationsverhältnisse aufweisen, beweisen die Beobachtungen Smith's und besonders Radzievsky's, wobei besonders im Lauf der Zeit sich die Darmflora wesentlich ändert, zumal wenn pathologische Verhältnisse im Darm eintreten (Cany). Es liegt nahe, die Uebereinstimmung in Beziehung zur Agglutination bei Kolibakterien eines Darmes durch die Identität der Kolirassen in einem Darm zu erklären, doch sprechen gewisse Beobachtungen — Wiedererscheinen der eine Zeit lang durch Kalomel veränderten Koliflora nach Aufhören der Kalomelwirkung (Cany), Veränderung der Agglutinabilität eines Kolistammes nach Verimpfung auf Tiere (Radzievsky) — dafür, dass das B. coli durch den Organismus, welchen es bewohnt, modifiziert wird dass somit tatsächlich „individuelle Anpassung“ desselben stattfindet.

Die Agglutininbildung bei B. coli ist trotz der gegenteiligen Behauptung einiger wenigen Autoren, z. B. Achard's, im allgemeinen eine ziemlich bedeutende; nur in seltenen Fällen kommt es vor, dass der eigene Stamm nicht agglutiniert wird. Doch ist die Stärke der Agglutininbildung je nach dem verwendeten Stamm sehr verschieden. Rothberger glaubt auf Grund seiner Untersuchungen feststellen zu können, dass virulente Kolistämme i. a. mehr Agglutinin erzeugen, als weniger virulente, ferner sollen nach Radzievsky tote Kolibakterien sicherer, rascher und stärker zur Agglutininbildung führen als lebende. Offenbar ist, wie bei Infektionskrankheiten mit Agglutininbildung (Typhus), auch bei der Koliimmunisierung der Zustand des Organismus von wesentlichem Einfluss auf die Reaktion des Serums. Bei meinem mit Koli R geimpften Kaninchen machte sich ein auffallendes Sinken der Agglutinationskurve, entsprechend einem Verfall der Kräfte bis zum Tode bemerkbar, während umgekehrt bei dem mit M-Koli geimpften Kaninchen erst dann höhere Agglutinationswerte für den R-Stamm und positive Werte für Koli M sich zeigten, als sein Ernährungszustand, der anfangs schlechter war, sich besserte, was sich sowohl deutlich durch vollere Körperformen, als auch durch kräftigere Durchblutung des Ohres bei der Blutentnahme offenbarte; Wägungen habe ich leider nicht vorgenommen. Ob vielleicht das späte Auftreten von Agglutininen bei dem mit M-Koli geimpften Kaninchen nicht auch mit einem längeren Latenzstadium der Einwirkung des M-Koli zusammenhängt, wäre auch noch zu erwägen; doch gibt Jatta die Inkubationszeit für die Agglutininbildung bei B. coli entsprechend seinen Untersuchungen auf nur 3 bis 5 Tage an, so dass eine Inkubationszeit von 20 und mehr Tagen unwahrscheinlich wäre.



Aus diesen Immunisierungsversuchen geht hervor, was bei einer Koliinfektion in Bezug auf die Agglutination zu erwarten ist, nämlich in der Regel Agglutination des am Krankheitsprozess beteiligten Kolibakteriums, d. h. des „isohomologen“ (nach Pfaundler's Bezeichnung), dagegen nur ausnahmsweise der von Pfaundler als „homolog“ bezeichneten Kolistämme, d. h. der andern aus dem kranken Organismus gezüchteten Kolibakterien, und endlich nur geringe oder gar keine Agglutination fremder Koli. In der Tat entsprechen auch die Befunde bei Koliinfektionen im allgemeinen diesen Regeln.

Widal's und Nobécourt's Fall von „Parakoli“-Infektion mit Schilddrüsenabszess, bei dem die isohomologe Agglutination auf 1 : 1000 gestiegen war, ist sehr bekannt in der Literatur. Doch hierbei handelte es sich um ein vom gewöhnlichen Koli verschiedenes Bakterium. Doch haben seitdem Paltauf bei Kolizystitiden, Escherich bei Kolikolitiden der Kinder, auch Pfaundler und Zupnik ähnliche Beobachtungen mit normalen Kolibakterien gemacht. Wolf und endlich Galli-Valério (11) haben mit etwas abnormen isohomologen Kolistämmen spezifische Agglutinationswerte bei Koliinfektionen gefunden. Solche Beispiele zeigen, dass erhöhte Koliagglutination, besonders des „isohomologen“ Stammes, bei Koliinfektion häufig vorkommt. Bei nicht vorhandener Agglutination wäre zunächst zu bedenken, dass der „isohomologe“, d. h. der am Krankheitsprozess beteiligte Kolistamm nicht immer auf den ersten Griff zu finden ist; sodann wäre eine Kontrollprobe durch Tierimmunisierung am Platz, da auf diese Weise unter Umständen das Ausbleiben der Reaktion durch schwere Agglutinabilität (vgl. Stamm M) oder geringe Agglutininbildung des isohomologen Koli erklärt würde. Im übrigen muss nach Pfaundler (21c) bei der Beurteilung der Koliagglutination stets bedacht werden, dass „nur hoher (insbesondere im Lauf der Erkrankung hoch ansteigender und hernach fortdauernd beträchtlicher) Wirkungswert des Serums zu weiterer Requisition Anlass geben wird“, bei der nach Pfaundler folgendes zu berücksichtigen wäre:

1. Das Verhalten des betreffenden Koli in Kontrollproben (Spontan- oder Pseudoagglutination!).

2. Das Verhalten desselben mit Normalseren (leichte Agglutinabilität!).

3. Das Verhalten des Krankenserums gegenüber Koliverwandten (Mitagglutination!).

4. Ueberstandene Infekte des Kranken.

Nachdem nun die Grenzen gezogen sind, wann unter Umständen eine Koliagglutination eintritt und wann sie ausbleiben kann (besonders wenn fremde Kolistämme zur Untersuchung benützt werden), kann die immer noch schwebende Frage erörtert werden: Tritt beim Typhus abdominalis Mitagglutination des B. coli ein, oder ist die hier vorkommende Agglutination des B. coli verursacht durch



Sekundärinfektion (die sich klinisch gar nicht zu äussern brauchte), da durch Geschwüre im Darm das B. coli in „intime Beziehungen" zu den Körpersäften treten könnte? Doch es wäre falsch, die Geschwürsbildung als notwendige oder auch nur erwiesene Vorbedingung für die Entstehung von Agglutininen für Koli- und Typhusbakterien zu betrachten, denn es kann erstens offenbar nach E. und O. Fränkel vom intakten Darm aus Agglutininbildung angeregt werden, zweitens darf die Agglutininbildung der Typhusbazillen nicht als direkter Beweis für die Möglichkeit einer Agglutininbildung vom geschwürigen Darm aus angesehen werden, da ja schon, ehe sich Geschwüre bilden, Typhusbazillen im Blute sind, und ausserdem nach systematischen Untersuchungen (Jürgens) festgestellt wurde, dass die Typhusbazillen ganz regelmässig in den oberen Darmabschnitten in viel grösserer Zahl vorhanden sind als weiter unten, und dass schon dort, wo die Typhusgeschwüre zu sitzen pflegen, und auch in den Typhusgeschwüren selbst manchmal nur spärliche Bazillen angetroffen werden.

Während nun bei Immunisierungen mit Typhusbakterien die einen Autoren (Fodor und Rigler, Hoffmann, Orlowski) keine bemerkenswerte Erhöhung der Agglutinationskraft gegenüber B. coli fanden, konnten andere Autoren (van de Velde, Beco, Sternberg, Jatta, Rodet, Castellani, Porcile) z. T. deutliche Reaktion konstatieren. Noch weniger untersucht ist umgekehrt die Einwirkung von Koliserum auf Typhusbazillen: dabei steht Rodet, der den Ausdruck „Action croisée" prägte, mit positivem Ausfall der Agglutinationsprobe ziemlich isoliert da, während andere, auch van de Velde und Jatta, keine abnorme Beeinflussung von Typhusbazillen durch Koliserum feststellen konnten.

Aehnlich gehen die Beobachtungen über abnorme Koliagglutination bei Typhus abdominalis auseinander.

Nach Köhler und Scheffler, Durham, Vedel, Lesage, Cristophers, Courmont und Lesieur, Smith findet eine solche nicht statt. Andere Autoren (Widal und Nobécourt, Stern, Biberstein, Bordet, Courmont, Mills, Pfaundler, Sacquépée, Jatta, Jürgens) konnten bei Typhus abdominalis deutliche Koliagglutination beobachten. Vielfach wird zur Erklärung dieser Befunde Sekundärinfektion angenommen und z. T. (Stern und Biberstein, Jatta) ein auffallender Parallelismus der Agglutinationskurven für B. typhi und B. coli festgestellt. Besonders wird auch von Mills, Pfaundler, Sacquépée und Jürgens darauf hingewiesen, dass der eigene Kolistamm oder nach Sacquépée überhaupt Kolistämme aus Typhuskranken in besonders hohem Masse beeinflusst werden.

In dieses Chaos verschiedener Resultate suchte nun Zupnik i. J. 1905 Ordnung hineinzubringen, indem er annahm, dass der Agglutination zwar keine Artspezifität, wohl aber „Gattungsspezifität" zukomme. Da aber nach ihm Typhus- und Kolibakterien zu zwei verschiedenen Gattungen gehören, so „verhalten sich die durch einzelne Arten der Gattung „Kolibazillus" erzeugten Immunsera genau so absolut negativ der Gattung „Typhusbazillus" gegenüber, wie die sonstigen "gattungsverschiedenen Immunsera". Dass aber gegenseitige Beeinflussung von Koli- und Typhusbazillen



und ihren Seren vorkommt, erklärt Zupnik damit, dass die von Typhus-Serum stärker beeinflussten „Kolistämme" Angehörige der Typhusgattung waren, zu der auch der Paratyphusstamm A und B gehören. Ausserdem aber gibt Zupnik das Vorhandensein von „Grenzarten" zwischen beiden Gattungen zu. Er gründet seine Ansicht auf eigene sehr umfassende Versuche:

Der Kolistamm „Louda" wurde von 26 % der Typhuskranken (unter 23 Fällen), 20 % der Paratyphuskranken (unter 5 Fällen), 30 % der andersartig Erkrankten (unter 10 Fällen) agglutiniert.

Der Kolistamm „Nitsche" wurde von 79 % der Typhuskranken (unter 24 Fällen), 80 % der Paratyphuskranken (unter 5 Fällen), 67 % der andersartig Erkrankten (unter 15 Fällen) agglutiniert.

In einem Falle von Kolisepsis war die Agglutination des isohomologen Stammes 1 : 1000, des Stammes „Louda" 1 : 20 000, die andrer Kolistämme niedriger, den Typhusbazillen gegenüber 0, ebenso gegenüber Paratyphusbazillen.

Von 28 Kolistämmen bezeichnet Zupnik 8 als „Grenzarten", 5 davon zeigten mehr oder weniger grössere kulturelle Unterschiede gegenüber den normalen Kolibazillen, 3 aber liessen sich kulturell nicht von letzteren unterscheiden, sondern zeigten nur, wie jene 5, wechselseitige Agglutinationsbeziehungen mit der Typhusgattung. Diese „Grenzarten" wurden von Seren der Typhusgattung bis zu 10 AgE beeinflusst (1 AgE = makroskopische Agglutination bei Verdünnung 1 : 40 in 8 Stunden), die Vertreter der Typhusgattung von Seren dieser „Grenzarten" bis 5 AgE = 1 : 200, ja bis 40 AgE = 1 : 1600; letzteren Wert erreichte das Serum einer kulturell nicht von normalem Koli zu trennenden „Grenzart", deren homologer Agglutinationswert 600 AgE betrug, und welche die gewöhnlichen Koli bis 700 und 800 AgE beeinflusste. Von Seren normaler Koli wurden diese Grenzarten nur welche schwach bis 20 AgE = 1 : 800 agglutiniert. Untereinander zeigten die „Grenzarten" keine Einheitlichkeit der Agglutination.

Ehe ich das Ergebnis dieser Untersuchungen über Koliagglutination bei Typhus abdominalis zusammenfasse, möchte ich noch einige eigene Beobachtungen anführen:

Der Patient L wurde am 7. November in die Charité aufgenommen. Er zeigte Roseolen und Milzvergrösserung, am Tag darauf hatte er schon Blutstühle, am 11. November zum zweitenmale Blut im Stuhl, zu gleicher Zeit wurden im Blut Typhusbazillen nachgewiesen; am 13. November wurde ein Kolistamm aus den Fäzes isoliert, der auffallend starke Agglutination mit dem Serum des Kranken zeigte, während derselbe von anderen Krankenseris kaum beeinflusst wurde, auch nicht von anderem Typhuskrankenserum. Andre Kolibakterien z. B. das R-Coli (S. 486) und Koli M oder St von Typhuskranken wurden nicht in auffallender Weise beeinflusst, die letzteren überhaupt nicht. Der Stamm L erwies sich bei den hauptsächlichsten kulturellen Proben als normales Koli: auf Drigalskiagar Bildung von roten durchscheinenden Kolonien, auf Gelatine keine Verflüssigung, in Bouillon nach acht Tagen Indolbildung, Milchgerinnung, Traubenzuckervergärung, Trübung und Rötung von Lakmusmolke.

Das Serum des Kranken L zeigte deutlich mikroskopische Agglutination

mit Koli L	am 11.	Krankheitstag	bei 1 : 500
„	19.	„	„ 1 : 1000
„	36.	„	„ 1 : 250
„	49.	„	nicht mehr bei 1 : 50
mit Typhusbazillen	11.	„	bei 1 : 500
„	19.	„	„ 1 : 250
„	36.	„	„ 1 : 50

Auffallend war bei diesen Untersuchungen besonders folgendes:



1. Die absolute Höhe der Agglutination gegenüber dem eigenen Koli L (1 : 1000 mikroskopisch und makroskopisch), das von anderen Typhusseren nicht beeinflusst wurde.

2. Der niedere Agglutinationswert gegenüber dem leicht agglutinablen B. coli R bei dem Patienten L.

3. Das Fehlen der Reaktion gegenüber dem Koli M, dessen Immunserum den Stamm L agglutinierte (vgl. S. 489).

4. Das niedere Agglutinationsvermögen gegenüber Typhusbazillen durch das Serum des Patienten L.

5. Andere Typhuskrankensera zeigten keine bemerkenswerte Agglutination mit dem eigenen Kolistamm.

Nach all diesem kann eine spezifische Sekundärinfektion durch ein eigentümliches Koli vorliegen, besonders Punkt 1 und 4 lässt diese Meinung aufkommen. Zur Unterstützung dieser Behauptung stellte ich noch den bekannten Castellani'schen Versuch an:

Das Serum des Patienten L vom 20. November agglutinierte Typhusbazillen bei Verdünnung 1 : 250 (mikroskopisch betrachtet), den Kolistamm L bei derselben Verdünnung makroskopisch betrachtet sehr stark.

Diese agglutinierten Bakterienaufschwemmungen wurden zentrifugiert: im Serum mit Typhusbazillen waren dann noch einzelne Stäbchen sichtbar, in dem mit Koli L nur ganz wenige ebenfalls einzelne Stäbchen.

Nun wurde in beiden Röhrchen je 1 Oese L-Koli zerrührt; das Ergebnis war: das Serum, in welches Typhusbazillen zuerst eingebracht waren, agglutinierte die L-Colibakterien ebenso stark makroskopisch wie das frische unbeeinflusste Serum, während das Serum, in welches L-Bakterien zunächst eingebracht waren, die zweite Aufschwemmung von L-Koli durchaus nicht mehr zu agglutinieren imstande war. Dieser Versuch spricht nach Castellanis Gesetz dafür, dass die Agglutination des L-Koli nicht eine von der Typhusbazillenagglutination abhängige Reaktion wäre, somit also nicht Mitagglutination, sondern selbständige Koliagglutination vorläge, die sich durch Sekundärinfektion mit B. Koli L erklären liesse.

Ueberblickt man nun die zahlreichen Untersuchungen über das wechselseitige Agglutinationsverhältnis zwischen Typhus- und Kolibakterien und ihren Seren, so muss man trotz mancher entgegengesetzter Meinungen als sichere Tatsache zugeben, dass eine Agglutination existiert zwischen Typhusserum und Kolibakterien, die nach kulturellen und biologischen Untersuchungen unzweifelhafte Kolibakterien sind; sogar Zupnik gibt ja das Vorhandensein solcher „Grenzarten" zu, die sich nach den bisherigen kulturellen und biologischen Methoden nur durch ihr Agglutinationsverhältnis zu Typhusbazillen von anderen Kolirassen unterscheiden lassen. Entsprechend werden auch Typhusbazillen durch das Serum mancher Kolirassen agglutiniert (vgl. auch S. 489), was noch weniger erforscht ist, aber für die Typhusdiagnose von nicht geringer Bedeutung erscheint.

Fünf Möglichkeiten erklären das Zustandekommen einer hohen Koliagglutination bei Typhusinfektion:

1. Das Serum hat normaler Weise hohe Agglutinationswerte gegenüber Kolibazillen, vielleicht durch frühere Krankheiten hervorgerufen, und die betreffenden Kolibakterien sind besonders leicht agglutinabel. Dass normaler Weise eine ziemlich starke Beeinflussung eines Kolistammes durch Typhuskrankenserum stattfinden kann, ging auch aus meinen Untersuchungen über die Agglutination des B. coli R hervor; daher ist es wohl begreiflich, dass von den Autoren stets die abnorme Steigerung der Koliagglutination im Verlauf der Krankheit betont und nicht einfach die absolute Höhe der Koliagglutination zur Beantwortung der Frage herangezogen wird. Zur Kontrolle müssen daher einige Prüfungen im Abstand von mehreren Tagen stattfinden, ausserdem sollte der Kolistamm mit Normalserum gleichaltriger Individuen untersucht und auf Spontanagglutination durch Kochsalzlösung geprüft werden.

2. Das Serum hat die von Courmont u. a. behauptete erhöhte Agglutinationskraft infolge von pathologischen Prozessen, die sich im Organismus abspielen. Eine solche Steigerung bei Typhus abdominalis kann nach den Untersuchungen mit B. coli R, M, N, L (S. 487) nicht angenommen werden, wenigstens nicht den gewöhnlichen Koliarten gegenüber. Bei der nahen Verwandtschaft zwischen Typhus- und Kolibakterien könnte überdies diese allgemein pathologisch gesteigerte Serumreaktion nicht getrennt werden von der dritten Möglichkeit:

3. der „Gruppenagglutination“ im Sinne Pfaundler's. Gegen letztere spricht der Umstand, dass nur bestimmte Kolirassen von Typhusserum agglutiniert werden, nach Mills und Sacquépée u. a. speziell die homologen und auch andere aus Typhusdärmen gezüchtete Stämme.

4. Zupnik's „Gattungsreaktion“ würde die Möglichkeit der Agglutination von Kolibakterien durch Typhusserum auf bestimmte Vertreter der Gattung B. coli, auf die sog. „Grenzarten“, beschränken. Die Versuche Castellani's und die Immunisierungsversuche der verschiedenen Autoren beweisen das Vorkommen von Mitagglutination des B. coli durch Typhusserum — ob nun als „Gruppen“- oder nur als „Gattungsreaktion“ — mit Sicherheit.

5. Die Möglichkeit einer Sekundärinfektion durch B. coli, eventuell nur in serodiagnostischem, nicht in klinischem Sinne, muss bei einer Anzahl von Fällen herangezogen werden, welche sich durch die Mitagglutinationstheorie nicht erklären lassen. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Sekundärinfektion vorliegt, ist gross, wenn die Agglutinationskurven für B. typhi und B. coli sich sehr von einem parallelen Verlauf entfernen, wenn z. B. die Kurve für letzteren erst steigt, wenn die Typhuskurve schon beträchtlich gesunken ist, ferner, wenn die Koliagglutination die Typhusagglutination um das Vielfache übersteigt und endlich, wenn gerade der eigene Kolistamm — wie bei Koliinfektionen — in abnorm hohem Masse beeinflusst wird.



Nachdem nun erstens die Eigentümlichkeiten der Koliagglutination bei Immunisierungen und Infektionen durch B. coli und zweitens die Beurteilung und Bewertung der Koliagglutination bei Typhuskranken, d. h. bei Darmkranken, die nicht nachweislich an Koliinfektion leiden und deren Serum doch oft B. coli agglutiniert, eingehend besprochen sind, kann zu der neuen Frage übergegangen werden: Wie verhält sich die Koliagglutination bei Tuberkulose des Darmes? Zeigt sich dabei, dass durch den lädierten Darm die Darmkoli „in besonders intime Beziehungen mit den Körpersäften treten" und zeigt sich infolgedessen besonders Agglutination des eigenen Kolistammes?

Zunächst muss darauf geantwortet werden: Eine pathologische Steigerung der Koliagglutination im allgemeinen findet bei Tuberkulösen nicht statt, wie die Untersuchungen mit Koli R, M, N, L und den Seren von den verschiedensten Kranken und Gesunden und 31 Tuberkulösen bewiesen. Unter den letzteren waren viele Schwerkranke. Fünf von diesen starben an der Phthise wenige Tage oder Wochen nach der Blutentnahme; bei vieren wurden Darmgeschwüre gefunden.

Wenn so eine pathologische Steigerung der Koliagglutination bei Tuberkulose im allgemeinen nicht konstatiert werden konnte, auch die Gruppen- oder Gattungsreaktion bei der Verschiedenheit der Tuberkel- und Kolibazillen nicht in Betracht kam, so konnte immer noch an eine Sekundärinfektion durch B. coli, vielleicht wegen der doch sehr häufig vorhandenen Darmgeschwüre, gedacht werden. Ziehen wir die im Laufe dieser Arbeit angegebenen Gesichtspunkte in Betracht, so dürfte dann besonders eine erhöhte Koliagglutination vermutet werden, wenn virulente Bakterien im Spiele wären (S. 491), ausserdem wäre dann Beeinflussung des eigenen Koli in hervorragendem Masse zu erwarten, wobei allerdings nicht jeder aus den Fäzes des betreffenden Patienten gezüchtete Stamm gleich stark beeinflusst werden müsste.

Zu der Annahme einer Sekundärinfektion veranlassten nicht bloss die analogen Verhältnisse bei Typhus abdominalis, sondern auch tatsächlich beobachtete Beispiele von erhöhter Koliagglutination bei Tuberkulose.

In der Deutschen Medizinischen Wochenschrift wurde 1907 aus der 2. medizinischen Klinik ein Fall veröffentlicht, über den Kraus in der Charitégesellschaft am 1. November 1906 berichtet hatte, und der die Veranlassung zu meinen Untersuchungen gegeben hatte: der 39jährige Schneider R. — derselbe, von dem mein Kolistamm R stammt — zeigte Symptome von Gastroenteritis (Leibschmerzen, Erbrechen, Durchfall, stark belegte Zunge, leichten Meteorismus, Druckempfindlichkeit des ganzen Abdomens und Milzvergrösserung), dabei wurde keine Agglutination des Serums für Typhus- oder Paratyphusbazillen gefunden. Dagegen wurde in der 2. Woche Agglutination gegenüber einem aus den Fäzes des Kranken isolierten Kolistamm bei Serumverdünnung 1 : 50 entdeckt, bald war die Agglutinationskurve für diesen Kolistamm auf 1 : 200 und nach wenigen Tagen auf 1 : 1200 gestiegen um dann von der 3. Woche an wieder zur Norm zu fallen und nie wieder bis zu nachweisbarer Höhe zu steigen. Der fieberhafte Zustand dauerte noch wochenlang, ebenso die profusen Durchfälle, in

denen Tuberkelbazillen nachgewiesen wurden. Nach zweimonatiger Beobachtung trat der Tod ein. Bei der Obduktion fanden sich weitverbreitete Tuberkulose vieler Organe und besonders auch geschwürige Prozesse im Darm, die sogar zur Perforation geführt hatten.

Da systematische Untersuchungen über Koliagglutionen bei Darmtuberkulose nicht vorhanden zu sein scheinen, so nahm ich bei einer Reihe vorgeschrittener Phthisen diese Untersuchungen vor, in der Voraussetzung, dass meist bei vorgeschrittener Lungentuberkulose (nach **Schmaus** in 70 pCt. der Fälle) Ulzerationen der Darmwand vorhanden sind; bei vier von fünf Sektionen ergab sich auch richtig Darmtuber-

Agglutination des eigenen

	Koli-																
	1	2 (R)	3 a-e	4 a b	5	6 a b c	6 d	7 a	7 b	7 c	7 d	7 d	7 d	8 a-c	9 a-c	10 a	10 b
	Serum-																
	1/50	1/100	1/50	1/50	1/50	1/50	1/50	1/50	1/50	1/50	1/50	1/100	1/250	1/50	1/50	1/50	1/50
Serum 1	0	||															
„ 2		+															
„ 3		+	0														
„ 4		0		0											0		
„ 5		+·			0												
„ 6		0				±	0										
„ 7		+						±	0	+	++	+	±				
„ 8													±	+			
„ 9		+									++				0		
„ 10								±								+	±
„ 11		++												++		+	
„ 12		+															
„ 13		++															
„ 14		++															
„ 15																+	
„ 16		+															
„ 17		++															
„ 18		+						±							0		
„ 19		||															
„ 20	0	++															
„ 21		+															
„ 22			0								+		±				
„ 23		++				++						+		+			
„ X														±		++	
Serum R-Kaninch.		||															
NaCl-Lösung		0		0							±	±	±	0		0	

Anmerkung: Erklärung der Zeichen s. im Text.



kulose; in einem Fall (R) war sie schon während des Lebens sicher diagnostiziert worden.

Zur Erläuterung der Tabelle dienen folgende Bemerkungen:

Die Methode bei den Untersuchungen ist die S. 487 ausführlich besprochene, wo auch die Zeichen für den Grad der Agglutinationsstärke (‖ , ++, +, ±, 0) erklärt sind.

Die unterstrichenen Zeichen bedeuten die Agglutinationsresultate zwischen Krankenserum und dem eigenen Kolistamm.

< bedeutet, dass bei der dahinterstehenden Serumverdünnung keine mikroskopisch deutlich erkennbare Agglutination mehr eintrat; > bedeutet, dass bei der betreffenden Verdünnung noch Agglutination = ++ eintrat.

Kolistammes bei Tuberkulose.

stamm 11	12	13	14	15 a b	15 c	16	17	18 a-d	18 a b	19	19	20	N	N	M	M	R-Koli Agglutination = + bei Serum-Verdünnung
Verdünnung 1/50	1/50	1/50	1/50	1/50	1/50	1/100	1/50	1/50	1/100	1/50	1/100	1/50	1/50	1/100	1/50	1/100	
													±				1 : 250
		0															1 : 100
	0												+				1 : 100
±																	< 1 : 50
																	1 : 100
																	< 1 : 50
																	1 : 100
																	1 : 50
																	1 : 100
																	> 1 : 50
+̲																	1 : 250
	0̲											0			0		1 : 100
		0̲											0			±	1 : 100
			0̲									0			±		> 1 : 100
				0̲	±̲												1 : 50
						0̲											1 : 250
							0̲					0			+	+	1 : 250
								±̲	±̲								1 : 100
+	0	0								±̲	0̲			0	+		1 : 1000
		0	0									0̲	+	+	+		1 : 500
												0			+		1 : 100
								+									1 : 50
															+		1 : 250
																	1 : 50
++															0		1 : 2500
0					±			0							0	0	0



Die Nummern der Sera und Kolistämme entsprechen sich, so dass z. B. Serum No. 7 und Kolistamm No. 7 von demselben Patienten stammt.

Die Kolistämme 1—20 stammen von Tuberkulösen, sowie die Sera 1—23.

Die Kolistämme R, N und M sind die S. 486 beschriebenen. X ist das Serum eines Patienten mit perityphlitischer Reizung, R-Kaninchen-Serum stammt von dem S. 489 beschriebenen mit Koli R geimpften Tier.

Patient No. 2 ist identisch mit dem S. 497 beschriebenen R, von dem auch der Kolistamm R stammt.

Es wurden geprüft:

Von Koli No. 3 5 Kolistämme (a—e); ein Stamm von der Zeit der Blutentnahme, vier Stämme aus einem Fäzesausstrich $2^1/_2$ Monate später, davon 1 Stamm durch Mischung mehrerer Kolonien des Urausstriches gewonnen.

Von Koli No. 4 2 Kolistämme (a, b) aus der Zeit der Blutentnahme.

Von Koli No. 6 4 Kolistämme aus 1 Fäzesausstrich; 6a, b flache Kolonien bildend, 6c durch Mischung mehrerer Kolonien erhalten, 6d dickere Kolonien bildend.

Von Koli No. 7 4 Kolistämme aus 1 Fäzesausstrich; 7a, b, c Reinkulturen einzelner Kolonien, 7d gemischte Kultur.

Von Koli No. 8 3 Kolistämme aus 1 Fäzesausstrich; 8a, b Reinkulturen aus einzelnen Kolonien, 8c Mischkultur.

Von Koli No. 9 3 Kolistämme aus 1 Fäzesausstrich; 9a, b Reinkulturen, 9c Mischkultur.

Von Koli No. 10 2 Kolistämme aus 1 Fäzesausstrich; 10a Reinkultur aus einer einzelnen flachen Kolonie, 10b Mischkultur.

Von Koli No. 15 3 Kolistämme aus 2 Fäzesausstrichen; 15a, b aus dem 1. Fäzeausstrich, 15c aus einem Fäzesausstrich nach einigen Tagen.

Von Koli No. 18 4 Kolistämme aus 1 Fäzesausstrich; 18a, b, c Reinkulturen einzelner Kolonien, d Mischkultur.

Aus dem etwas diarrhoischen Stuhl des Patienten 23 konnten bei zweimaligem Ausstrich aus dem 1. Stuhl und einem dritten Ausstrich eines späteren Stuhles eigentümlicherweise keine typischen roten grossen Kolikolonien auf Drigalski-Agarplatten gezüchtet werden.

Fall 2, 11, 14 und 20 endeten während der Beobachtungszeit letal. Bei allen vieren wurden bei der Sektion Darmgeschwüre nachgewiesen.

Das Resultat dieser Untersuchungen ist, dass nicht in einem einzigen Fall von 20 Phthisen erhöhte Agglutination des eigenen Kolistammes gefunden wurde. Wurde Agglunation desselben gefunden, so war derselbe entweder sehr leicht agglutinabel, was durch Parallelversuche mit anderem Serum nachgewiesen wurde, oder er zeigte sogar Spontanagglutination, wie aus den Kontrollversuchen mit Kochsalzlösung sich ergab; diese Spontanagglutination trat jedoch bei der zwei- bis bis dreistündigen Beobachtungszeit nur in Spuren auf.

Um sicherer den Kolistamm zu finden, der eventuell Sekundärinfektion des erkrankten Organismus bewirkt hätte, stellte ich Versuche mit verschiedenen Kolikolonien an und mischte auch bisweilen eine Anzahl von Kolikolonien des ersten Ausstriches, um vielleicht den fraglichen infizierenden Stamm wenigstens in der Mischung zu finden, vertreten durch leicht agglutinable Bakterienindividuen. Doch wenn es einmal so schien, als wäre ein „isohomologer" Stamm gefunden, für



den sich spezifische Agglutinine entwickelt hätten, so zeigten schon Parallelversuche, dass der Stamm überhaupt besonders leicht agglutinabel war.

Wenn nun doch Fälle von erhöhter Agglutination speziell des eigenen Koli bei Tuberkulose vorkommen, wie der Fall R. S. 497 zeigt, und dabei die Agglutinationskurve ansteigt und nachher wieder fällt, so muss an eine aussergewöhnliche Wirkung des B. coli gedacht werden, d. h. an eine wohl meist auch klinisch in Erscheinung tretende Infektion durch ein B. coli.

Manche Untersuchungen — z. B. die Veränderung eines Kolistammes durch Tierpassage (Radzievsky), der Fall Wolf's, wo ein als Zystitiserreger auftretendes B. coli in Bezug auf Wachstum und Agglutination sich wesentlich vom Darmkoli des betreffenden Patienten unterschied, obwohl es möglicherweise von diesem abstammte, die Aenderung der Darmflora durch Kalomel (Cany) — scheinen darauf hinzuweisen, dass die Koliflora im Körper sich verändern kann. Hier wären eingehende systematische Untersuchungen am Platze, welche eine solche Inkonstanz der Bakterienarten direkt beweisen und dann einen wesentlichen Beitrag zur Unterstützung der Lehre von der Inkonstanz der Arten überhaupt liefern würden.

Literatur.

1. Abel, Bakteriologisches Taschenbuch. 9. Aufl. 1905. — 2. L. Beco, Zentralbl. für Bakteriologie. 1899. S. 136/9. — 3. M. Biberstein, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. Bd. 27. 1898. S. 347—374. — 4. Bruns und Kayser, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. Bd. 43. 1903. S. 401—425. — 5. G. Cany, Zentralbl. f. Bakteriologie. 1902. Abt. I. Orig. Bd. 32. S. 769—775. — 6. A. Castellani, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. 1902. Bd. 40. S. 1—20. — 7. Conradi-Drigalski-Jürgens, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. 1902. Bd. 42. — 8 a. M. P. Courmont, Semaine médicale. 1896. S. 294. — 8 b. P. Courmont und A. Lesieur, zit. in Journal de physiol. et pathologie générale. Bd. 3. 1901 nach Presse méd. 1901. — 9. P. Ehrlich, Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung. 1904. — 10. Gabritschewsky, zit. in Zentralbl. f. Bakteriologie. Bd. 17. S. 833. — 11. Bruno Galli-Valério, Zentralbl. f. Bakteriologie. I. Abt. Orig. 1906. Bd. 41. S. 644. — 12. Mauro Jatta, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. 1900. Bd. 33. — 13. G. Jürgens, Zeitschr f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. 1903. Bd. 43. — Medizinische Klinik. 1905. No. 25. — Deutsche med. Wochenschr. 1907. No. 1 u. 2. — 14. Jul. G. Iversen, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. 1905. Bd. 49. S. 1—119. — 15. Fritz Kirstein, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. 1904. Bd. 46. S. 229—260. — 16. Krencker, Zentralbl. f. Bakteriologie. I. Abt. Orig. 1905. Bd. 39. S. 14 ff. — 17. Metschnikoff, Immunität bei Infektionskrankheiten. Uebers. v. Jul. Meyer. 1902. — 18. W. Migula, System der Bakterien. 1900. — 19. Orlowski, (Diss.) St. Petersburg. 1897. Zit. in Zentralbl. f. Bakteriologie. Abt. I. Referate. 1897. Bd. 22. S. 134. — 20. Rich. Paltauf, Kolle u. Wassermanns Handbuch der pathogenen



Mikroorganismen. Bd. 4, 1. — 21. Pfaundler, Zentralbl. f. Bakteriologie. I. Abt. 1898. Bd. 23. S. 9ff., 71ff., 131ff. — Kolle und Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 1904. Bd. 4, 2. S. 905—928. — Münch. med. Wochenschr. 1899. No. 15. S. 472ff. — 22. V. Porcile, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. 1905. Bd. 50. S. 215—246. — 23. Radzievsky, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. 1900. Bd. 34. S. 369—453. — 24. M. A. Rodet, Journal de physiol. et de pathol. générale. 1899. p. 806ff. — Journal de physiol. et de pathol. générale. 1900. Tome 2. p. 154—165. — Ibid. p. 615—628. — Ibid. p. 629—643. — 25. Rostoski, Die Serumdiagnostik. 1903. — 26. C. Jul. Rothberger, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. 1900. Bd. 34. S. 79—117. — 27. Sacquépée, Presse méd. 1901. Zit. in Journal de physiol. et de pathol. générale. 1901. Tome 3. — 28. Henry Lee Smith, Zentralbl. f. Bakteriologie. 1899. Bd. 25. S. 689—693. — 29. R. Stern, Zentralbl. f. Bakteriologie. 1898. Bd. 23. S. 673ff. — 30. Sternberg, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. 1900. Bd. 34. S. 349—367. — 31. Uhlenhut, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. 1897. Bd. 26. — 32. Van de Velde, Bulletin de l'académie royale de médicine de Belgique. 1897. p. 261ff. — 33. Widal et Nobécourt, Semaine médicale. 1897. p. 285—287. — 34. Sidney Wolf, Zentralbl. f. Bakteriologie. 1899. Bd. 25. S. 311—319. — 35. Leo Zupnik, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. 1905. Bd. 49. S. 447—540.

XXXV.

Aus dem chem. Laboratorium des Allgem. Krankenhauses in Lemberg.
(Vorstand: Dr. W. von Moraczewski.)

Ein Beitrag zur Kenntnis der Laevulosurie.

Von

Dr. **W. von Moraczewski,** Karlsbad.

Das Auftreten eines linksdrehenden Zuckers im Harne gehört bekanntlich zu den Seltenheiten, um so mehr, wenn der linksdrehende Zucker nicht den rechtsdrehenden begleitet, sondern allein auftritt. Diesbezügliche Literatur weist wenige sicher beobachtete Fälle, wie man aus der Arbeit von Rosin und Laband[1]), Schlesinger[2]) und O. Neubauer[3]) ersieht, und meines Wissens sind diese Arbeiten die einzigen, welche über Experimente bei Lävulosurie zu berichten wissen. Da ich zufälligerweise zwei Beobachtungen über Lävulosurie besitze, und eine davon längere Zeit unter meiner Aufsicht gestanden hat, so glaube ich über meine Erfahrungen berichten zu sollen.

Was zunächst das Erkennen des linksdrehenden Zuckers angeht, so darf ich wohl als bekannt voraussetzen, dass eine einfache Linksdrehung hier noch lange nicht beweisend ist, sondern die sichere Diagnose bedarf einer kombinierten Untersuchung: 1. Der linksdrehende Harn muss doppelt so stark drehen, als er titrometrisch Zucker aufweist. 2. Der vergorene Harn muss optisch inaktiv sein. 3. Wenn möglich, muss die Verbindung mit Phenylhydrazin und Methylphenylhydrazin dargestellt werden. Die bekannte Saliwanowsche Reaktion mit Resorzin und Salzsäure ist meines Erachtens nach nicht zuverlässlich genug.

Allen diesen Bedingungen entsprach der von mir besser studierte Fall, und ich will daher über diesen näher berichten, während ich den anderen nur flüchtig erwähne.

Letzterer betrifft eine junge Dame, welche hereditär unbelastet, keinerlei anamnestisch beschwerende Besonderheiten aufwies. Die Linksdrehung wurde zufällig entdeckt und betrug 2,5 %. Als ich die Patientin zu sehen bekam, klagte sie über Schwäche und Nervosität. Der sofort untersuchte Harn zeigte eine geringe Links-

1) Zeitschr. f. klin. Med. 1902. Bd. 47. S. 182.

2) Schlesinger, Arch. f. exp. Pathologie u. Therapie. Bd. 50. S. 273.

3) O. Neubauer, Münch. med. Wochenschr. 1905. S. 1525—1529.



drehung, welche bei Anwendung einer strengen Diät nach wenigen Tagen verschwand, um nie wieder zum Vorschein zu kommen. Nach einigen Tagen erlaubte ich recht viel Kohlehydrate zu geniessen, dann gab ich Traubenzucker, Rohrzucker, endlich auch Laevulose — ohne ein Erscheinen des Zuckers im Urin zu erreichen. Ich will betonen, dass die Patientin enorme Mengen von Phosphaten ausgeschieden hatte, und diese Phosphaturie auch während der zuckerfreien Periode weiterbestand. Als besondere Zeichen möchte ich hervorheben die obenerwähnte Phosphaturie, die Nervosität und die Unempfindlichkeit auf Zuckernahrung. Besonders letzteres wird auch von Rosin und Laband hervorgehoben und fördert das grosse Interesse für diese Stoffwechselanomalie.

Der zweite Fall betrifft einen jungen Mann (18 Jahre), welcher ebenso hereditär und anamnestisch unbelastet, sich durch Nervosität auszeichnete. Hier kam vielleicht auch etwas Ueberanstrengung mit ins Spiel, da der Jüngling viel studierte, wenig schlief und überhaupt zu den frühreifen Kindern gehört hatte. Die Menge des Zuckers war polarimetrisch bestimmt 2% bis 2,7% und liess sich durch die entsprechende Behandlung — welche übrigens mit der im ersten Falle angewandten identisch war, nur zum Teil herabsetzen. Nach dem Essen zeigte der Harn stets eine geringe Reduktion und Drehung (Schlesinger).

Zur genauen Beobachtung, welche auf einer Klinik möglich ist, war der Patient nicht zu bewegen; und so musste ich mich darauf beschränken, ihm während längerer Zeit bestimmte Diät zu verordnen und von Zeit zu Zeit, oft auch während längerer Perioden jeden Tag, den Harn zu untersuchen. Das Sammeln der ganzen Tagesmenge war dem Patienten, da er die ganze Zeit seinem Studium nachging, ebenfalls lästig und so mussten auch hier zwei Proben — eine Tagesprobe und eine Nachtprobe — genügen.

Die Diät des Patienten war wie folgt: Früh: Fette Milch, Simonsbrot; 2. Frühstück: Milch, Eier; Mittag: Fleisch, grünes Gemüse, Kompott; Abend: Saure Milch, Simonsbrot mit Butter, Radieschen, Kompott und Früchte.

Bei dieser Nahrung zeigte der Urin eine Linksdrehung, welche auf Traubenzucker berechnet 0,4% entsprechen würde. Da die Laevulose den Drehungskoeffizient 106 besitzt, während die Dextrose einen solchen von 56 hat, so bedeutet dieses eine beinahe um die Hälfte geringere Menge. Die Titration mit Knapp'scher Lösung ergab nun eine Zuckermenge von 0,2%. Auch hier sollte eine kleine Korrektur stattfinden, da die Laevulose etwas schwächer reduziert als die Dextrose beinahe wie 90 zu 100. Dieser Reduktionsunterschied fiel bei der geringen Menge kaum in Betracht. Um so mehr musste darauf geachtet werden, dass die zu reduzierende Flüssigkeit recht verdünnt sei, weil sonst, besonders bei Anwendung von Fehling'scher Lösung — der Endpunkt schwer zu bestimmen ist. Wir gebrauchten nun stets 10 ccm einer Knapp'schen Lösung, welche 0,02 g Traubenzucker anzeigte oder 6 ccm einer Fehling'schen Lösung, die 0,03 g Traubenzucker entsprach. Die Laevulose reduziert Kupfer anders; die Reduktion tritt träge auf, die Farbe bleibt rötlich-violett, das Kupferoxydul scheidet sich schlecht ab, dieses alles kommt im Harne besonders in Betracht, und es muss darauf geachtet werden, dass nicht über 10 ccm zugesetzt werden; je weniger um so besser. Der mit Fehling und Knapp titrierte Harn zeigte immer eine recht gute Uebereinstimmung, und die Zahlen waren meistens kleiner als die Hälfte der durch den Polarimeter angezeigten Menge, was wohl durch die oben ausgeführten Abnormitäten bedingt war. Selbstverständlich waren bei der kleinen Zuckermenge auch die unvermeidlichen Fehler von grösstem Einfluss. Die Titration mit Quecksilberlösung erwies sich viel geeigneter, als die mit Kupfersalzen, und es sei dieses als einer der Vorzüge der Knappp'schen Lösung hervorgehoben. Die Darstellung von Glukosazon gelingt ungemein gut bei der Laevulose. Die Abscheidung geschieht leicht, und das aus Alkohol umkristallisierte Glukosazon ist mikroskopisch

und chemisch völlig rein, schmilzt bei 204—206°, bekanntlich identisch mit dem aus Traubenzucker erzeugten. Schwieriger ist die Abscheidung der Verbindung mit Methylphenylhydrazin, welches zwar als mikrokristallinischer Niederschlag ausfällt, aber aus Alkohol schwer in grösseren Formen zu gewinnen ist. Die Schmelzpunktbestimmung habe ich deshalb nicht ausführen können.

Neben diesen Bestimmungsmethoden haben wir auch die Fermentative angewandt und erreichten damit bei Benutzung des Sacharomanometers von Wagner (Götze-Leipzig) ganz vorzügliche Uebereinstimmung mit der Titration. Die Vergährung des Harnes brachte seine völlige Inaktivität mit sich, was zur Identifizierung der Substanz mit beigetragen hatte.

Nachdem die Diät auf die obengenannte Weise geregelt wurde und die Zuckerausscheidung normiert war, gab ich dem Patienten reichlich Amylaceen in Form von Grütze, Kartoffeln etc. Die Folge war eine deutliche, wenn auch geringe Erhöhung der Zuckermenge, wobei das Verhältnis der Polarisation zur Titration konstant blieb und somit anzunehmen war, das die Mehrausscheidung nur den linksdrehenden Zucker betraf.

Der Zusatz von Dextrose zur Nahrung ergab das gleiche. Eine kleine Steigerung der Menge, wobei wieder nur Laevulose im Harne aufzufinden war.

Hier setzten wir den Zusatz von Kohlenhydraten für einige Tage aus, und damit ging auch die Zuckermenge herunter.

Jetzt verabfolgten wir etwa 20—40 g Laevulose während zweier Tage, und die Folge war eine Erhöhung der Polarisations- und Titrationsweite, welche nach dem Aussetzen verschwand.

Als wir nach einer Pause Glycogen (Clin) während 2 Tagen dem Patienten gaben, fanden wir die gleiche Wirkung. Dabei klagte Patient über Hautjucken und bekam ein Ekzem, was wohl als Zufall zu betrachten ist, was aber auf die Zuckerausscheidung einen befördernden Einfluss ausübte.[1])

Reichlicher Fleischgenuss und Fettgenuss übten auf die Zuckerausscheidung keine Wirkung. Bromlecithin, Bettruhe und Erholung hatten wohl einen geringen Erfolg, aber brachten den Zucker nicht zum Schwinden, und auch der Erfolg ist bei der ziemlich unregelmässigen und schwankenden Ausscheidung kein überzeugender.

Rosin und Laband haben nach Darreichung von Lävulose keine Vermehrung von Zucker verzeichnet und so sind auch meine Befunde mit einer gewissen Beschränkung aufzufassen. Man muss zunächst in Betracht ziehen, dass der Kranke oft ohne sichtbare Ursache über 1 pCt. (polarimetrisch) ausgeschieden hatte, dass auch bei strenger Diät manche Harnportion dieselbe Menge aufwies wie bei Zucker- und Glykogennahrung. Weiterhin muss betont werden, dass diese Steigerung keineswegs der aufgenommenen Menge entsprach, sondern sich auf wenige Zehntel-Prozente beschränkte. Somit bleibt vielleicht die Behauptung von Rosin und Laband zu Recht bestehen, welche dahin ausläuft, dass die Lävulosurie auf Zuckerzusatz unempfindlich oder wenigstens weniger empfindlich sei.

Die von O. Neubauer und Schlesinger beschriebenen Fälle schieden dagegen nur bei Fruchtzuckerdarreichung Lävulose aus und waren auf Traubenzucker und Stärke unempfindlich. Man muss also annehmen, dass die Lävulosurie auch wenn sie rein ist, nicht immer

1) Das Ekzem dauerte etwa drei Wochen.



von gleichem Typus ist. Es gibt solche, welche nur auf Lävulose reagieren, solche, welche überhaupt nicht auf Kohlenhydrate reagieren und endlich solche, welche auf alles reagieren.

Wie Fall I schied auch dieser Kranke sehr viel Phosphate aus. Der Harn war trübe, der Harn trübte sich beim Kochen, das Sediment bestand aus Phosphaten, kurz der Befund war für die sogenannte Phosphaturie charakteristisch.

Trotzdem zeigten die quantitativen Phosphatbestimmungen keine überaus hohen Werte, auch mit den N-Werten verglichen nicht. Ebenso waren die Chloride eher niedrig zu nennen.[1])

Was das Allgemeinbefinden betrifft, so fühlte der Patient sich bei jeder Diät wohl und abgesehen von dem Ekzem nach Glykogengenuss hatte er keine Klagen zu verzeichnen.

Wenn wir bedenken, dass jede Leberinsuffizienz eher Lävulose als Dextrose ausscheidet und vergleichen damit die grosse Toleranz der Lävulosurie, so müssen wir zugeben, dass in der Lävulosurie eine Krankheit von ganz anderem Typus vorliegt, wenn überhaupt von Krankheit die Rede sein dürfte.

Es drängt sich die Analogie zwischen Lävulosurie und Cystinurie auf. Wie dort in dem von Loewy und Neuberg beobachteten Falle der Kranke eine bestimmte Art von Cystin auszuscheiden vermochte und eine andere Art verbrannte, so scheint auch hier der Organismus nur eine Art Zucker auszuscheiden und alles zuckerbildende Material in diese Art von Zucker umwandeln.

Andererseits ist die ausscheidende Menge sozusagen vorausbestimmt (bei Neubauer etwa 17 pCt.), und eine Zufügung von Zucker scheint einen geringen oder gar keinen Einfluss auf die Ausscheidung zu haben. Der Organismus ist auf eine bestimmte Zuckermenge eingestellt, etwa wie ein Sieb auf bestimmte Kerngrösse, und der überschüssige Zucker wird verbraucht.

Da die meisten im Organismus auftretenden Körper linksdrehend sind, so sollte man auch den linksdrehenden Zucker nicht als pathologisch betrachten; wogegen die Ausscheidung des rechtsdrehenden Zuckers anormal zu nennen ist. Will man sich in Hypothesen einlassen, so könnte man annehmen, dass die Glykogensynthese nur aus Traubenzucker geschieht (Sachs), dagegen die Lävulose entweder als Brennmaterial verbraucht wird oder zur Ausscheidung kommt. Der Organismus wäre wie manche Bakterien in dieser Hinsicht wählerisch, würde von der rechtsdrehenden Substanz aufbauen und die linksdrehende ausstossen. Wird nun beim normalen Stoffwechsel Lävulose gegeben, so kommt sie eher zur Ausscheidung, besonders wenn der grosse Verbrennungsapparat — die Leber — minderwertig ist. Hat man mit Diabetes

1) In dem ersten Fall hatte der Harn ein grosses Sediment aus Phosphaten bestehend. Die quantitative Bestimmung wurde nicht ausgeführt.



zu tun, so ist hier wieder die Synthese, nicht die Verbrennung herabgesetzt, und die Lävulose kann als Brennmaterial verwertet werden, vielleicht auch zum Aufbau bei den abnormen Aufbaubedingungen. Die Lävulosurie ist nach alledem, was wir über sie wissen, eine Ausscheidungs- und Verbrennungsanomalie, und kann entweder durch Zufuhr von gleichartigem Material zunehmen, oder auch das Zugefügte verbrennen, um die einmal vorbestimmte Menge unbekümmert weiter auszuscheiden. Alles dieses sind anspruchslose Vermutungen, und wir zweifeln gar nicht, dass es noch viele andere und bessere Erklärungen der Lävulosurie gibt.

Um auf den tatsächlichen Befund zurückzukommen, will ich nochmals betonen, dass in dem von mir beobachteten Falle im grossen und ganzen das über Lävulosurie Bekannte sich bestätigt hatte mit der einzigen Beschränkung, dass bei Kohlenhydratzufuhr die Ausscheidung zwar unbedeutend aber doch merklich beeinflusst wurde, wie bei Fall Neubauer und Schlesinger.

Die beigefügte Tabelle lässt die Menge des Zuckers, sowie der Phosphate und Chloride ohne weiteres erkennen.

Datum	Polarim.	Knapp Titration	Fehling.	Phosphate		NaCl	N	Diät
6. 11.	— 0,4 pCt.	0,2 pCt.						
8. 11.	— 0,5 „	0,23 „		Tages H.	0,0362	0,62		normal
	— 1,2 „	0,58 „		Nacht H.	0,0338	0,36		
9. 11.	— 1,0 „	0,35 „		T. H.	0,042	0,78		
	— 0,2 „	0,08 „		N. H.	0,035	0,33		Amylacea
10. 11.	— 0,9 „	0,36 „		T. H.				
	— 1,8 „	0,73 „		N. H.				
11. 11.	— 0,7 „	0,20 „		T. H.	0,040	1,25		
	— 2,4 „	0,66 „		N. H.	0,058	0,64		Traubenzucker
12. 11.	— 1,0 „	0,36 „		T. H.	0,037	0,84		
	0	0		N. H.	0,032	0,30		
13. 11.	— 0,8 „	0,26 „		T. H.				
	— 0,5 „	0,19 „		N. H.				normal
14. 11.	— 1,4 „	0,44 „		T. H.				
	— 0,7 „	0,23 „		N. H.				
15. 11.	— 0,6 „	0,32 „		T. H.	0,039	0,57		
	0	0		N. H.	0,033	0,28		
16. 11.	— 1,0 „	0,48 „	0,49 pCt.	T. H.	0,040	0,90		
	— 0,6 „	0,33 „	0,87 „	N. H.	0,060	0,35		Laevulose
17. 11.	— 1,8 „	0,87 „	1,0 „	T. H.				
	— 0,5 „	0,22 „		N. H.				
18. 11.	— 0,1 „	—		T. H.	0,054	0,51		
	— 0,2 „	—		N. H.	0,021	0,19		
19. 11.	0	0	0	T. H.	0,035	0,38		
	— 0,75 „	0,25 „	0,24 pCt.	N. H.	0,043	0,94		
20. 11.	— 1,0 „	0,44 „	0,42 „	T. H.	0,037	0,17		
	— 0,3 „	0,21 „	0,18 „	N. H.	0,047	0,19		
22. 11. bis 24. 11.	— 0,4 „	0,25 „	—		0,040	0,17		normal
26. 11.	— 0,8 „	0,22 „	—	T. H.	0,032	0,90	1,155 pCt.	
	— 0,6 „	0,17 „	—	N. H.	0,033	0,32	0,952 „	



Datum	Polarim.	Knapp Titration	Fehling.	Phosphate		NaCl	N	Diät
27. 11. bis	— 0,6 pCt.	0,28 pCt.	—	T. H.	0,035	0,85		normal
29. 11.	— 0,2 „	0,06 „	—	N. H.	0,045	0,36		
30. 11.	— 0,6 „	0,23 „	—	T. H.	0,041	0,54		
	— 0,8 „	0,25 „	0,25 pCt.	N. H.	0,032	0,21		Glykogen
1. 12.	— 1,4 „	0,64 „		T. H.	0,040	—		
	— 0,8 „	0,25 „		N. H.	0,042	—		
3. 12.	— 2,0 „	0,90 „	0,90 pCt.	T. H.	0,050	0,52		
	— 0,4 „	—	—		—	—		

XXXVI.

Aus dem bakteriologischen Laboratorium des Krankenhauses Moabit in Berlin.

Zur Frage der experimentellen Antidiastasebildung.

Von

Albert Schütze und **Karl Braun.**

In einer früheren Mitteilung[1]) haben wir den Nachweis geführt, dass es uns gelungen ist, durch subkutane Injektionen von Diamalt im Blutserum von Kaninchen Substanzen zur Produktion zu bringen, welche die saccharifizierende Kraft der Diastase in sinnfälliger Weise hemmen, während normales Kaninchenserum, welches nach den bekannten Untersuchungen von Bial u. a. schon allein einen Stärke invertierenden Einfluss ausübt, eine derartige Anti-Wirkung nicht besitzt. Nach Veröffentlichung unserer Arbeit sind zwei Publikationen von L. Preti (Biochem. Ztschr. 4. Bd., Heft 1, 1907) zu unserer Kenntnis gelangt, welche „die Wirkung der Salze auf das Gärvermögen der verschiedenen diastatischen Fermente“ und „die Existenz und Spezifizität der immunisatorischen Antidiastasen“ behandeln. Preti ist in seiner ersten Mitteilung zu dem Schluss gekommen, dass durch die Dialyse die Fermentlösungen, der Harn sowie das Blutserum die reduzierende Wirkung verlieren, und dass die lange Dialyse die Amylase der Pankreatinlösung, des Harns und des Blutserums unwirksam macht, der Zusatz von Kochsalz aber der dialysierten Pankreatinlösung, dem Blutserum und dem Harn ihre amylolytische Wirkung zurückgibt, und die Takadiastase und Maltinwirkung bestehen bleiben, auch wenn die Lösungen dieser Fermente lange dialysiert worden sind. Preti beobachtete weiterhin, dass ganz schwache Salzlösungen die amylolytische Wirkung günstig beeinflussten, konzentrierte Lösungen dagegen die Fermentwirkung aufhoben. In seiner zweiten Arbeit konnte Preti unter anderem feststellen, dass das unwirksame Blutserum der Kaninchen, welche mit Takadiastase- und Maltineinspritzungen behandelt wurden, die Fähigkeit, die amylolytische Wirkung dieser Fermente zu verhindern, erwerben kann, und dass die gebildete Antidiastase nur für das Ferment, mit welchem die Tiere behandelt wurden, spezifisch ist.

1) Mediz. Klinik 1907 No. 19.



Die im vergangenen Frühjahr von uns gemeinschaftlich angestellten Versuche wurden nun vor mehreren Monaten von neuem wieder aufgenommen, und einige kräftige, ausgewachsene Kaninchen mit subkutanen Injektionen von Diamalt (Deutsche Diamaltgesellschaft, München), welches in einem sterilen Mörser unter Hinzufügung weniger Tropfen 0,85 proz. Kochsalzlösung angerieben und in 6 bis 8 ccm dieser Flüssigkeit suspendiert wurde, behandelt. In Zwischenräumen von 4—5 Tagen wurden diesen Tieren 3—4 g des Diamalts subkutan einverleibt, und die Kaninchen, welche so im Verlauf von 6 Wochen 35 g dieser Substanz erhalten hatten und gut vertrugen, 7 Tage nach der letzten Einspritzung entblutet. Das im Eisschrank abgeschiedene Serum wurde nun zu Versuchen, welche in folgenden Tabellen wiedergegeben sind,

Tabelle I.

Reagenzgläschen			Geprüft nach			
		10 Minut.	30 Minut.	1 Stunde	6 Stdn.	15 Stdn.
1	5 ccm Stärkekleister + 5 ccm Wasser .	blau	blau	blau	blau	blau
2	5 ccm Diamaltlösg. + 5 ccm Stärkekleister	blau-violett	rot-violett	rot-violett	gelb	—
3	5 ccm Diamaltlösg. + 5 ccm Stärkekleister + 0,5 ccm Antidiamaltser. (unerhitzt) .	blau	blau	blau-violett	violett-blau	gelb
4	5 ccm Diamaltlösg. + 5 ccm Stärkekleister + 1,0 ccm Antidiamaltser. (unerhitzt) .	„	„	„	„	„
5	5 ccm Diamaltlösg. + 5 ccm Stärkekleister + 2,0 ccm Antidiamaltser. (unerhitzt) .	„	„	„	„	„
6	5 ccm Diamaltlösg. + 5 ccm Stärkekleister + 0,5 ccm Antidiamaltser. . (erhitzt auf 45°)	„	„	„	„	„
7	5 ccm Diamaltlösg. + 5 ccm Stärkekleister + 1,0 ccm Antidiamaltser. . (erhitzt auf 45°)	„	„	„	„	„
8	5 ccm Diamaltlösg. + 5 ccm Stärkekleister + 2,0 ccm Antidiamaltser. . (erhitzt auf 45°)	„	„	„	„	„
9	5 ccm Diamaltlösg. + 5 ccm Stärkekleister + 0,5 ccm Antidiamaltser. . (erhitzt auf 55°)	„	„	„	„	„
10	5 ccm Diamaltlösg. + 5 ccm Stärkekleister + 1,0 ccm Antidiamaltser. . (erhitzt auf 55°)	„	„	„	„	„
11	5 ccm Diamaltlösg. + 5 ccm Stärkekleister + 2,0 ccm Antidiamaltser. . (erhitzt auf 55°)	„	„	„	„	„
12	5 ccm Diamaltlösg. + 5 ccm Stärkekleister + 0,5 ccm Antidiamaltser. . (erhitzt auf 65°)	„	„	„	„	„
13	5 ccm Diamaltlösg. + 5 ccm Stärkekleister + 1,0 ccm Antidiamaltser. . (erhitzt auf 65°)	„	„	„	„	„
14	5 ccm Diamaltlösg. + 5 ccm Stärkekleister + 2,0 ccm Antidiamaltser. . (erhitzt auf 65°)	„	„	„	„	„
15	5 ccm Stärkekleister + 5 ccm Wasser + 0,5 ccm norm. Kaninchenserum . .	„	„	„	gelb-braun	—
16	5 ccm Stärkekleister + 5 ccm Wasser + 1,0 ccm norm. Kaninchenserum . .	„	„	„	„	—
17	5 ccm Stärkekleister + 5 ccm Wasser + 2,0 ccm norm. Kaninchenserum . .	„	„	„	„	—
18	5 ccm Stärkekleister + 5 ccm Wasser + 0,5 ccm Antidiamaltserum	„	blau-violett	„	rot	gelb
19	5 ccm Stärkekleister + 5 ccm Wasser + 1,0 ccm Antidiamaltserum	„	„	„	„	—
20	5 ccm Stärkekleister + 5 ccm Wasser + 2,0 ccm Antidiamaltserum	„	„	„	„	—

verwandt. Ein Teil desselben wurde, wie ersichtlich, einer halbstündigen Erhitzung auf 45°, 55° und 65° C. ausgesetzt, da uns daran lag, festzustellen, ob hierdurch die im Serum zur Produktion gekommenen Antistoffe in ihrer Wirkung eine Einbusse erleiden würden.

Bei der Inversion entsteht, worauf wir in unserer ersten Arbeit genauer hingewiesen haben, anfangs Amylodextrin oder lösliche Stärke, weiterhin Erythrodextrin, Achroodextrin I, Achroodextrin II und Maltose. Die Bildung dieser Produkte lässt sich durch Jodlösung leicht verfolgen: Die Stärke wird durch Jod blau gefärbt, Erythrodextrin rot; die beiden Achroodextrine und die Maltose dagegen bleiben unverändert.

Während wir bei den in unserer ersten Arbeit wiedergegebenen Versuchen sämtliche Proben im Wasserbade auf 65° C. erhitzten, wurde jetzt in allen Reagenzgläschen der Verlauf der Reaktionen bei Zimmertemperatur, also bei 15°—16° R., beobachtet, um die einzelnen Phasen der Inversion, welche an und für sich bei niederer Temperatur langsamer vor sich geht, besser wahrnehmen zu können.

Es ergibt sich also aus dieser Versuchsreihe (Tabelle I), dass durch eine halbstündige Erhitzung des Serums unserer mit subkutanen Injektionen von Diamalt behandelten Kaninchen auf 45°, 55° und 65° C. keine im Reagenzglase nachweisbare Schädigung der im Serum gebildeten Antistoffe, deren Wirkung in der Aufhebung des Stärke invertierenden Einflusses besteht, hervorgerufen worden ist.

Es war weiterhin von Interesse festzustellen, ob diese Antidiastasewirkung ein streng spezifischer Vorgang ist, oder sich auch auf andere Diastasen übertragen lässt. Um diese Frage in einwandfreier Weise zu entscheiden, gingen wir derart vor, dass wir aus der an Diastase reichen Leber und Bauchspeicheldrüse vom Hammel, welche wir uns in frischem Zustande vom Schlachthof beschafften, folgendermassen einen Extrakt bereiteten: Die möglichst der Fettumhüllungen entkleideten Organe wurden durch kräftiges Abspülen unter der Wasserleitung von Blut befreit, fein zerschnitten und durch die Fleischhackmaschine gepresst. Die abgewogene Menge dieser zerkleinerten Leber- und Pankreassubstanz wurde nun mit der gleichen Anzahl von Kubikzentimetern steriler physiologischer Kochsalzlösung in einem Glaskolben versetzt, gründlich durchgeschüttelt und über Nacht im Eisschrank aufbewahrt. Am nächsten Morgen wurde jedes Gemisch durch ein Leinwandtuch koliert, und das von festen Bestandteilen befreite Filtrat, mit Toluol versetzt, im Eisschrank konserviert. Nachdem festgestellt worden war, dass diese Extrakte Diastase in reichlicher Menge enthielten, wurden in Abständen von 4—5 Tagen einen Monat hindurch je 3, bzw. 4 ccm dieses Leber- und Pankreasextraktes einer Reihe kräftiger Kaninchen subkutan injiziert. Diese Tiere vertrugen, abgesehen von etwa apfelgrossen Abscedierungen und Infiltrationen, welche an der Rücken- oder Bauchhaut der



mit Pankreasextrakt behandelten Kaninchen auftraten, diese Einspritzungen verhältnismässig gut. Nach einer Gesamtinjektion von je 25 ccm wurden die Kaninchen, welche nach der letzten Einverleibung von 5 ccm etwa 200 g an Körpergewicht verloren hatten, entblutet. Schliesslich wurde noch einigen Kaninchen frischer, stark diastasehaltiger menschlicher Speichel in Dosen von $^1/_2$—1 ccm in Intervallen von 4—5 Tagen unter die Haut gespritzt. Die meisten dieser Tiere starben schon nach 3 Injektionen. Es gelang uns, nur ein einziges Tier nach Einverleibung von insgesamt 10 ccm Speichel, von denen je 1 ccm mit 4 bis 5 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung verdünnt wurde, noch am Leben zu erhalten.

Mithin standen uns zur Prüfung 4 verschiedene Sera zur Verfügung, nämlich von Kaninchen, welche mit subkutanen Injektionen von Diamalt, Hammelleber-, Hammelpankreasextrakt und menschlichem Speichel behandelt worden waren, und welche in den folgenden Tabellen als „Antidiamalt-“, „Antileber-“, „Antipankreas-“ und „Antispeichel“-Serum bezeichnet worden sind.

Tabelle II.

Reagenzgläschen		Geprüft nach			
		10 Minut.	30 Minut.	1 Stunde	6 Stdn.
1	5 ccm Stärkekleister + 5 ccm Wasser	blau	blau	blau	blau
2	5 ccm Stärkekleister + 5 ccm Diamaltlösung . .	blau-violett	rot-violett	rot-violett	gelb
3	5 ccm Stärkekleister + 5 ccm Diamaltlsg. + 0,5 ccm Antidiamaltserum	blau	blau	blau-violett	violett-blau
4	5 ccm Stärkekleister + 5 ccm Diamaltlsg. + 1 ccm Antidiamaltserum	„	„	„	„
5	5 ccm Stärkekleister + 5 ccm Diamaltlsg. + 2 ccm Antidiamaltserum	„	„	„	„
6	5 ccm Stärkekleister + 1 ccm Leberextrakt . . .	blau-violett	blau-violett	rot-violett	gelb
7	5 ccm Stärkekleister + 1 ccm Leberextrakt + 1 ccm Antidiamaltserum	„	„	„	„
8	5 ccm Stärkekleister + 1 ccm Leberextrakt + 2 ccm Antidiamaltserum	„	„	„	„
9	5 ccm Stärkekleister + 1 ccm Leberextrakt + 1 ccm Antileberserum	„	„	„	„
10	5 ccm Stärkekleister + 1 ccm Leberextrakt + 2 ccm Antileberserum	„	„	„	„
11	5 ccm Stärkekleister + 0,1 ccm Pankreasextrakt + 1 ccm Antileberserum	„	„	„	„
12	5 ccm Stärkekleister + 0,1 ccm Pankreasextrakt + 2 ccm Antileberserum	„	„	„	„
13	5 ccm Stärkekleister + 0,05 ccm Speichel + 1 ccm Antileberserum	„	„	„	„
14	5 ccm Stärkekleister + 0,05 ccm Speichel + 2 ccm Antileberserum	„	„	„	„
15	**5 ccm Stärkekleister + 5 ccm Diamaltlösung + 1 ccm Antileberserum . . . .**	**blau-violett**	**blau-violett**	**blau-violett**	**rot-violett**
16	**5 ccm Stärkekleister + 5 ccm Diamaltlösung + 2 ccm Antileberserum . . . .**	„	„	„	„

Die aus vorstehender Tabelle ersichtliche Verschiedenheit der angewandten Dosen des diastasehaltigen Leber- und Pankreasextraktes, sowie des Speichels erklärt sich aus der ungleichen Stärke der invertierenden Kraft. Durch eingehende und oft wiederholte Vorversuche hatten wir uns davon überzeugt, dass der Pankreasauszug eine erheblich stärkere Inversion ausübt als der Leberextrakt, und dass weiterhin die saccharifizierende Wirkung des Speichels eine energischere ist als diejenige des Pankreasextraktes. Zu erwähnen ist noch, dass im allgemeinen die Proben durch Zusatz von Wasser auf 10 ccm Gesamtinhalt aufgefüllt worden sind.

Aus dieser Tabelle ergibt sich, dass das Serum der von uns mit Hammel-Leberextrakt subkutan behandelten Kaninchen die invertierende Kraft des Leber- und Pankreasextraktes sowie des Speichels nicht hemmt. (Röhrchen 9—14.) Auffallend war es dagegen, dass durch das gleiche, so bezeichnete „Antileberserum" die invertierende Kraft des Diamalts in deutlicher Weise beeinflusst wurde (Röhrchen 15 und 16). Diese Versuche sind mehrere Male wiederholt worden und in der letzten Tabelle V genau aufgeführt.

Tabelle III.

Reagenz-gläschen		Geprüft nach			
		10 Minut.	30 Minut.	1 Stunde	6 Stdn.
1	5 ccm Stärkekleister + 5 ccm Wasser	blau	blau	blau	blau
2	5 ccm Stärkekleister + 5 ccm Diamaltlösung .	blau-violett	rot-violett	rot-violett	gelb
3	5 ccm Stärkekleister + 5 ccm Diamaltlsg. + 0,5 ccm Antidiamaltserum	blau	blau	blau-violett	rot-violett
4	5 ccm Stärkekleister + 5 ccm Diamaltlsg. + 1,0 ccm Antidiamaltserum	"	"	"	"
5	5 ccm Stärkekleister + 5 ccm Diamaltlsg. + 2,0 ccm Antidiamaltserum	"	"	"	"
6	5 ccm Stärkekleister + 0,1 ccm Pankreasextrakt + 5 ccm Wasser	blau-violett	rot-violett	gelb	—
7	5 ccm Stärkekleister + 0,1 ccm Pankreasextrakt + 4 ccm Wasser + 1 ccm Antidiamaltserum .	"	"	"	—
8	5 ccm Stärkekleister + 0,1 ccm Pankreasextrakt + 3 ccm Wasser + 2 ccm Antidiamaltserum .	"	"	"	—
9	5 ccm Stärkekleister + 0,1 ccm Pankreasextrakt + 1 ccm Antipankreasserum	"	"	"	—
10	5 ccm Stärkekleister + 0,1 ccm Pankreasextrakt + 2 ccm Antipankreasserum	"	"	"	—
11	5 ccm Stärkekleister + 0,05 ccm Speichel + 1 ccm Antipankreasserum	"	"	"	—
12	5 ccm Stärkekleister + 0,05 ccm Speichel + 2 ccm Antipankreasserum	"	"	"	—
13	5 ccm Stärkekleister + 1 ccm Leberextrakt + 1 ccm Antipankreasserum	"	"	"	—
14	5 ccm Stärkekleister + 1 ccm Leberextrakt + 2 ccm Antipankreasserum	"	"	"	—
15	**5 ccm Stärkekleister + 5 ccm Diamaltlösung + 1 ccm Antipankreasserum . . . .**	**blau**	**blau**	**blau-violett**	**gelb**
16	**5 ccm Stärkekleister + 5 ccm Diamaltlösung + 2 ccm Antipankreasserum . . . . . .**	"	"	"	"



Wir sehen mithin, dass das Antipankreasserum sich ebenso wie das Antileberserum verhält, oder mit anderen Worten, dass das Antipankreasserum keine hemmende Wirkung auf Pankreas-, Leberextrakt und Speichel ausübt, dass aber die invertierende Kraft der Diamaltlösung durch das Antipankreasserum geschwächt wird. (Vgl. auch Tabelle V.)

Tabelle IV.

Reagenzgläschen		Geprüft nach 10 Minut.	30 Minut.	1 Stunde	6 Stdn.
1	5 ccm Stärkekleister + 5 ccm Wasser	blau	blau	blau	blau
2	5 ccm Stärkekleister + 5 ccm Diamaltlösung .	blau-violett	rot-violett	rot-violett	gelb
3	5 ccm Stärkekleister + 5 ccm Diamaltlsg. + 0,5 ccm Antidiamaltserum	blau	blau	blau-violett	rot-violett
4	5 ccm Stärkekleister + 5 ccm Diamaltlsg. + 1,0 ccm Antidiamaltserum	„	„	„	„
5	5 ccm Stärkekleister + 5 ccm Diamaltlsg. + 2,0 ccm Antidiamaltserum	„	„	„	„
6	5 ccm Stärkekleister + 0,1 ccm Speichel . . .	blau-violett	blau-violett	rot-violett	gelb
7	5 ccm Stärkekleister + 0,05 ccm Speichel . .	„	„	„	„
8	5 ccm Stärkekleister + 1 ccm Antispeichelserum + 5 ccm Diamaltlösung	„	„	„	rot-violett
9	5 ccm Stärkekleister + 2 ccm Antispeichelserum + 5 ccm Diamaltlösung	„	„	„	„
10	5 ccm Stärkekleister + 2 ccm Antispeichelserum + 0,1 ccm Speichel	„	„	„	gelb
11	5 ccm Stärkekleister + 2 ccm Antispeichelserum + 0,05 ccm Speichel	„	„	„	„
12	5 ccm Stärkekleister + 2 ccm Antidiamaltserum + 0,1 ccm Speichel	„	„	„	„
13	5 ccm Stärkekleister + 2 ccm Antidiamaltserum + 0,05 ccm Speichel	„	„	„	„
14	5 ccm Stärkekleister + 1,0 ccm Antispeichelserum + 0,1 ccm Pankreasextrakt	„	„	„	„
15	5 ccm Stärkekleister + 2,0 ccm Antispeichelserum + 0,1 ccm Pankreasextrakt	„	„	„	„
16	5 ccm Stärkekleister + 1,0 ccm Antispeichelserum + 1 ccm Leberextrakt	„	„	„	„
17	5 ccm Stärkekleister + 2,0 ccm Antispeichelserum + 1 ccm Leberextrakt	„	„	„	„

Es erhellt aus dieser Uebersicht, dass das Antispeichelserum in keiner Weise die Inversionsfähigkeit von Diamalt, Speichel, Leber- und Pankreasextrakt beeinträchtigt.

Die folgende Tabelle V lässt erkennen, dass sowohl das Antipankreas- wie das Antileberserum bei der von uns innegehaltenen Beobachtungszeit von 2 Stunden, also im Anfange, eine ausgesprochene Hemmung gegenüber der Diamaltlösung hervorruft. Die Grenzen dieser Antiwirkung, welche keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Sera aufweisen, lassen sich aus den weiter aufgeführten zahlenmässigen Angaben ablesen.

Die deutliche Anti-Wirkung des Antidiamalt-Serums (s. Röhrchen 3—9) gibt sich äusserlich schon dadurch zu erkennen, dass eine



Tabelle V.

Reagenzgläschen		Geprüft nach 30 Minut.	2 Stdn.	6 Stdn.	15 Stdn.
1	5 ccm Stärkekleister + 5 ccm Wasser	blau	blau	blau	blau
2	5 ccm Stärkekleister + 5 ccm Diamaltlösung .	blau-violett	rot-violett	violett-rot	rot-violett
3	5 ccm Stärkekleister + 0,05 ccm Antidiamaltserum + 5 ccm Diamaltlösung	blau	blau	blau	blau-violett
4	5 ccm Stärkekleister + 0,1 ccm Antidiamaltserum + 5 ccm Diamaltlösung	„	„	„	„
5	5 ccm Stärkekleister + 0,2 ccm Antidiamaltserum + 5 ccm Diamaltlösung	„	„	„	„
6	5 ccm Stärkekleister + 0,3 ccm Antidiamaltserum + 5 ccm Diamaltlösung	„	„	„	„
7	5 ccm Stärkekleister + 0,4 ccm Antidiamaltserum + 5 ccm Diamaltlösung	„	„	„	„
8	5 ccm Stärkekleister + 0,5 ccm Antidiamaltserum + 5 ccm Diamaltlösung	„	„	„	„
9	5 ccm Stärkekleister + 1,0 ccm Antidiamaltserum + 5 ccm Diamaltlösung	„	„	„	„
10	5 ccm Stärkekleister + 0,05 ccm Antipankreasserum + 5 ccm Diamaltlösung	blau und leicht violett	blau-violett	blau-violett	rot-violett
11	5 ccm Stärkekleister + 0,1 ccm Antipankreasserum + 5 ccm Diamaltlösung	blau-violett	„	„	„
12	5 ccm Stärkekleister + 0,2 ccm Antipankreasserum + 5 ccm Diamaltlösung	**blau-violett**	„	„	„
13	5 ccm Stärkekleister + 0,3 ccm Antipankreasserum + 5 ccm Diamaltlösung	**blau**	„	„	„
14	5 ccm Stärkekleister + 0,4 ccm Antipankreasserum + 5 ccm Diamaltlösung	blau	„	„	„
15	5 ccm Stärkekleister + 0,5 ccm Antipankreasserum + 5 ccm Diamaltlösung	„	blau	„	„
16	5 ccm Stärkekleister + 1,0 ccm Antipankreasserum + 5 ccm Diamaltlösung	„	„	„	gelb
17	5 ccm Stärkekleister + 0,05 ccm Antileberserum + 5 ccm Diamaltlösung	blau-violett	blau-violett	„	rot-violett
18	5 ccm Stärkekleister + 0,1 ccm Antileberserum + 5 ccm Diamaltlösung	„	„	„	„
19	5 ccm Stärkekleister + 0,2 ccm Antileberserum + 5 ccm Diamaltlösung	„	„	„	„
20	5 ccm Stärkekleister + 0,3 ccm Antileberserum + 5 ccm Diamaltlösung	„	„	„	„
21	5 ccm Stärkekleister + 0,4 ccm Antileberserum + 5 ccm Diamaltlösung	**blau-violett**	„	„	„
22	5 ccm Stärkekleister + 0,5 ccm Antileberserum + 5 ccm Diamaltlösung	**schw. blau-violett**	schw. blau-violett	„	„
23	5 ccm Stärkekleister + 1,0 ccm Antileberserum + 5 ccm Diamaltlösung	schwach blauviol.	„	„	gelb
24	5 ccm Stärkekleister + 0,05 ccm normal. Kaninchenserum + 5 ccm Diamaltlösung	blau-violett	blau-violett	rot-violett	„
25	5 ccm Stärkekleister + 1,0 ccm normal. Kaninchenserum + 5 ccm Diamaltlösung	„	„	rotviol.-gelbrot	„

Verflüssigung der Stärke so gut wie gar nicht stattfindet. Nach 2 Stunden ist der mit Diamaltlösung versetzte Stärkekleister vollständig klar und durchsichtig geworden, eine Erscheinung, welche bei den mit Antidiamaltserum beschickten Röhrchen nicht auftritt. Die Verflüssigung der Stärke liess sich ferner bei den mit Antipankreas- und Antileberserum versetzten



Proben (s. Röhrchen 10—23) beobachten; auch bei diesen waren die Lösungen nach längstens 2 Stunden klar bzw. durchscheinend geworden.

Wir sind mithin berechtigt, aus unseren Versuchen folgende Schlüsse zu ziehen:

1. Durch eine halbstündige Erhitzung des Serums der mit subkutanen Injektionen von Diamalt behandelten Kaninchen auf 45°—65° C. ist keine im Reagenzglase nachweisbare Schädigung der im Serum gebildeten Antistoffe hervorgerufen worden.

2. Das Anti-Diamaltserum hemmt nicht die invertierende Wirkung des Hammelpankreas- und Hammelleberextraktes, sowie menschlichen Speichels.

3. Durch subkutane Injektionen dieses Pankreas-, Leberextraktes und Speichels sind keine Antikörper gegenüber der invertierenden Kraft dieser Substanzen im Kaninchenserum zur Produktion gebracht worden.

4. Durch subkutane Injektionen von Hammelpankreas- und Hammelleberextrakt lassen sich im Serum der Versuchskaninchen Stoffe hervorrufen, welche die Inversionsfähigkeit des Diamalts in sichtbarer Weise schädigen.



XXXVII.

Historische Bemerkung zur Benzaldehyd-Farbreaktion im Urin.

Von

A. Pappenheim.

In Band 64 H. 3/4 S. 247 dieser Zeitschrift berichtet Karl Thomas aus der Freiburger Klinik einiges über die Farbreaktionen des Urobilinogen. Zwar avisiert er eine ausführliche Doktordissertation mit Literaturverzeichnis; da diese aber der Allgemeinheit kaum zugänglich sein dürfte, werden die Leser dieser Zeitschrift von diesem ausführlichen Literaturverzeichnis kaum Kenntnis nehmen können. Da nämlich gerade die Literatur in der hier publizierten kurzen Mitteilung sehr kurz fortgekommen und nur Neubauer als Erkenner und Deuter der Reaktion genannt ist, so muss ich, um in Zukunft korrekte Literaturnachweise zu ermöglichen, hier einige Worte in meinem Interesse sagen. Ich will keineswegs bestreiten, dass Neubauer zuerst den einwandsfreien definitiven chemischen Nachweis erbracht hat, dass es sich bei der Ehrlich'schen Reaktion um eine Urobilinogen-Reaktion handelt, und wenn man ausdrücklich in einer kurzen Mitteilung nur die nötigste Literatur anführt, wie es der Verf. tut, so ist ja vielleicht auch hiergegen nicht viel zu sagen, hier Neubauer allein zu nennen. Ich will also weder Neubauer direkt eine Priorität streitig machen, noch kann ich gegen Thomas einen ausdrücklichen Vorwurf haben. Trotzdem habe ich doch nicht ungewichtige Gründe, mich den Lesern dieser Zeitschrift bei dieser Frage in Erinnerung zu bringen, um nicht durch fortgesetzte weitere Zitation allein von Neubauer mit der Zeit bei der in Rede stehenden Reaktion gänzlich in Vergessenheit zu geraten.

Die Sache liegt nämlich, was die Deutung der Benzaldehyd-Reaktion als Urobilinogen-Reaktion anbetrifft, in Wahrheit so, dass Neubauer erst auf meinen Schultern stand, und nur auf dem von mir zuerst eingeschlagenen und vorgezeichneten Pfade graduell weiterschritt bis zur letzten Erkenntnis, der ich auf bloss klinischem Wege schon äusserst nahe gekommen war; dass aber im Prinzip und in qualitativer Hinsicht ich der erste war, der das eigentliche Wesen dieser Urinreaktion erkannte.

Ich muss es daher entschieden als mein Verdienst in Anspruch nehmen, dass ich als erster die Reaktion des Amido-Benzaldehyd im Urin



als eine Pyrrolreaktion richtig erkannt, sie auch nicht erst auf Indol und Tryptophan, sondern auf den Hämopyrrolabkömmling, das Urobilin bezogen habe, nachdem vorher Pröscher auf Glukosamin gefahndet und alle anderen klinischen Forscher vor mir (Clemens, Koczikowsky) sich lediglich darauf beschränkt hatten, wahllos bei den verschiedensten Krankheiten einfach den positiven oder negativen Ausfall zu registrieren, ohne zu Schlüssen zu kommen. Man hatte ihr bei dem wechselnden Ausfall schon jede klinische Bedeutung abgesprochen, wusste mit ihr überhaupt nichts anzufangen, geschweige denn, dass man erkannt hätte, auf welchen Körper im Urin die Reaktion zu beziehen sei.

Hier habe ich nicht bloss aus irgendwelchen theoretischen Vorstellungen Urobilin vermutet, sondern ich habe auch, soweit mir das rein klinisch möglich war, für diese Auffassung gute Gründe, einen gewissen Wahrscheinlichkeitsbeweis erbracht, den Neubauer lediglich mit exakten chemisch wissenschaftlichen Methoden nachprüfte und dann allerdings in seiner Deutung etwas, wenn auch nicht wesentlich modifizierte.

Ich habe zuerst an dem Krankenmaterial der Königsberger Klinik gewisse Gesetzmässigkeiten im Auftreten der Reaktion bemerkt, die konstant besonders stark an urobilinhaltigem Harn ausfiel; ich durfte daraus schliessen, dass auch die schwache Reaktion der anscheinend normalen Harne auf Urobilin oder einen diesem genetisch nahestehenden Körper, bzw. „einen konstanten Begleiter des Urobilins“[1]) zu beziehen sei. Hieran anknüpfend fand Neubauer, der meine Beobachtung im übrigen vollauf bestätigte, dass nicht Urobilin, sondern Urobilinogen der reaktionsgebende Körper sei, während ich gerade deshalb Urobilin annahm, weil ich fand, dass Urine, die die Reaktion anfangs nicht gaben, sie nach längerem Stehen an der Luft auftreten liessen, bzw. dass negative Urinreaktionen durch gelindes Erwärmen positiv wurden.

Ich will, wie gesagt, Neubauers Verdienst um die definitive wissenschaftliche Aufklärung keineswegs schmälern, auch Thomas aus meiner Nicht-Zitierung in seiner kurzen Mitteilung keinen Vorwurf machen, glaube aber ebenfalls ein nicht ganz unwesentliches Verdienst in dieser Sache zu haben, und möchte deshalb doch für mich beanspruchen, wenigstens in Zukunft nicht jedesmal bei Aufrollung dieser Frage mit Stillschweigen übergangen zu werden. Nennt man die Namen der Autoren der Benzaldehyd-Reaktion, so hat auch der meine nicht am wenigsten Anspruch, mit genannt zu werden.

1) Vergleiche hierzu meine Ausführungen in Berl. klin. Wochenschr. 1903 No. 2, Münch. Med. Wochenschr. 1903 No. 10 (Bericht der Biol. Abt. Aerztl. Vereins Hamburg, 3. Februar 1903) und Fol. haematol. I S. 637.



XXXVIII.

Ueber die Bedeutung der molekularen Konzentration von Flüssigkeiten für die Resorption derselben.

Bemerkungen zu dem gleichlautenden Artikel des Herrn E. Herzfeld.

Von

Privatdozent Dr. **W. Zangemeister,** Königsberg (Pr.).

In Bd. 64. Heft 1 u. 2 dieser Zeitschrift berichtet Herzfeld über eine Anzahl kryoskopischer Untersuchungen von Flüssigkeitsergüssen verschiedener Art. Die Arbeit bringt nichts Neues und ich würde nicht auf sie eingehen, wenn nicht der Autor am Schlusse seiner Arbeit zwei Versuche angereiht hätte, durch welche er — wie er wenigstens angibt — glaubt, meine seinerzeit gewonnenen Resultate widerlegen zu können.

Ich hatte seinerzeit[1]) auf Grund des bis dahin vorliegenden Literaturmaterials und eigener Untersuchungen die Tatsache festgestellt, dass Ex- und Transsudate der verschiedensten Art dem Blute isotonisch, aequimolekular sind (alle Abweichungen lagen innerhalb der Fehlergrenzen der Methode). Nur diejenigen Ergüsse, bei denen nachweislich oder voraussichtlich bakterielle Eiwirkungen stattgehabt hatten, waren gegenüber dem Blut zumeist allotonisch, ihr Gefrierpunkt lag fast durchweg mehr oder weniger beträchtlich tiefer als der des Blutes.

Ich habe die Literatur über diesen Gegenstand bisher verfolgt und auch selbst noch eine ganze Reihe von Gefrierpunktsbestimmungen an Ergüssen verschiedenster Provenienz gemacht.

Die Resultate sind völlig übereinstimmend: überall dort, wo bakterielle Einflüsse — ebenso solche, welche bekanntermassen die molekulare Konzentration im Organismus ändern können, wie Nierenerkrankungen, Beimengungen von Harn, Fruchtwasser, Darminhalt e. c. — nachweislich ausgeschlossen waren, bestand Homotonie mit dem Blut; eitrige Ergüsse dagegen wiesen — zumeist grobe — Differenzen auf. Zumeist, aber nicht immer! 1. Kommen die Bakterien nicht genügend zur Entwickelung, so kann die Allotonie dementsprechend gering sein. 2. Hat die Bakterienentwickelung schon längere Zeit sistiert, ist der Eiter kulturell schon steril geworden, so kann durch osmotische Vorgänge von Seite der umliegenden Gewebe im Eitersack allmählich wieder die molekulare Konzentration des Blutes hergestellt werden. 3. Handelt es sich um Eiter, der sich sehr schnell vermehrt oder ersetzt, dem also reichlich istonisches Blutplasma oder Lymphe zufliesst, so ist die Allotonie ebenfalls relativ gering. 4. Einzelne Mikroorganismenarten scheinen die Fähigkeit, die molekulare Konzentration von Ergüssen zu erhöhen, nicht oder in nur beschränktem Masse zu besitzen. In erster Linie denke ich hier an die Tuberkelbacillen. Jedoch kann ich heute den Verdacht nicht unterdrücken, dass es hier mehr der protahierte Verlauf der Erkrankung ist, der die Allotonie der Ergüsse verhindert, indem der Organismus Zeit hat, die Isotonie zu erhalten.

---

1) Münch. med. Woch. 1904. No. 41.



Wer die uns seit langer Zeit bekannten Tatsachen bakterieller Beteiligung bei chemischen Prozessen (Gärung, Nitrifikation usw.) berücksichtigt, den wird der Nachweis der Fähigkeit von Mikroorganismen, die molekulare Konzentration von Flüssigkeitsansammlungen im Körper zu verändern, nicht überraschen. Sie wird manchem beinahe so selbstverständlich erscheinen, dass es einer weiteren Bestätigung durch das Experiment kaum noch bedurft hätte.

Trotz dieser Selbstverständlichkeit hielt ich es damals für wichtig, die Lebenstätigkeit von Mikroorganismen als einen jener Faktoren zu kennzeichnen, welche im Organismus eine Allotonie erzeugen können. Denn die vom menschlichen Organismus angestrebte und fast überall auch noch vorherrschende Isotonie wird bekanntlich in einzelnen Organen durch die Tätigkeit der Organzellen selbst gestört (Magendarmkanal, Nieren usw.). Die Ermittelung derartiger Zellfunktionen musste naturgemäss von grösstem biologischen Interesse sein; sie ist aber nur dann einwandsfrei möglich, wenn wir über alle anderen in gleichem Sinne wirkenden Faktoren unterrichtet sind. Aus diesem Grunde unternahm ich eine Reihe kryoskopischer Untersuchungen an verschiedenen eiweisshaltigen und eiweissfreien Nährmedien, welche mit verschiedenartigen Mikroorganismen geimpft wurden.

Da alle Versuche völlig übereinstimmend ausfielen, teilte ich, wie ich ausdrücklich bemerkt habe, uur einige Beispiele mit, wobei ich — um den Leser nicht mit langen Tabellen aufzuhalten — nur das Wesentliche herausgriff, die bei jedem wissenschaftlichen Untersucher als selbstverständlich vorauszusetzenden Wiederholungen und Kontrollen sowie die Einzelheiten der bei den Versuchen notwendigen Kautelen fortliess.

Abgesehen von dem stark leichtfertigen Urteil über meine Versuche scheint Herzfeld bei seinen (zwei!) Versuchen nicht die genügende Sorgfalt und Kritik haben walten zu lassen.

Betreffs meiner Versuche bemerke ich, dass ich nicht, wie Herzfeld behauptet, „die sterile und geimpfte Flüssigkeit, abgesehen vom ersten Tage, nur noch einmal“ untersuchte; vielmehr überzeugte ich mich durch jeweils längere Zeit fortgesetzte Versuche an einer ganzen Reihe mit derselben Flüssigkeit gefüllter Kolben von der Richtigkeit der von mir aufgestellten Behauptung. Ich habe die einzelnen Versuche so vielfach variiert und wiederholt, dass die Möglichkeit eines Irrtums meinerseits völlig ausgeschlossen ist.

Allerdings darf man bei der Durchführung derartiger Versuche gewisse Kautelen nicht ausser Acht lassen: Die Kolben müssen 1. bakteriendicht und 2. luftdicht abgeschlossen im Brutschrank stehen. Diese Anforderung ist nicht so leicht zu erfüllen, als es zunächst scheint. Mir gelang es schliesslich, verschiedene Nährmedien in und ausserhalb des Brutschrankes Monate lang steril und so zu erhalten, dass ihr Gefrierpunkt unverändert blieb, also jede Verdunstung hintangehalten wurde.

Diese selbstverständlichen Massregeln und Vorversuche hat Herzfeld unterlassen; denn bei seinen beiden Versuchen sank der Gefrierpunkt sowohl der geimpften wie der ungeimpften Flüssigkeitsmenge allmählich, während die sterile Kontrollprobe unbedingt hätte konstant bleiben müssen.

Zum Zweiten begegnete es auch mir, wie Herzfeld in seinen beiden Versuchen, dass geimpfte Portionen den gleichen Gefrierpunkt behielten, wie ungeimpfte. Ich konnte aber nachweisen, dass in allen solchen Fällen die Bakterienentwickelung entweder nur gering oder ganz ausgeblieben war. Hätte Herzfeld diesbezügliche Kontrollversuche gemacht, so hätte er sich wahrscheinlich überzeugt, dass die von ihm eingeimpften Organismen im Nährmedium (Ascites) nicht oder nur ganz ungenügend gewachsen waren, was bei reinem Ascites nichts seltenes ist.

Ebenso leicht hätte er sich aber davon überzeugen können, dass bei einge-



tretenem üppigen Wachstum die molekulare Konzentration des Substrates verändert wird, besonders wenn er auch ausser Ascites günstigere Nährmedien verwandt hätte. Ich habe deshalb iu meiner Arbeit ausdrücklich gesagt: „es haben demnach die untersuchten Mikroorganismenarten, **vorausgesetzt, dass sie reichlich zur Entwickelung kamen**, die molekulare Konzentration ihres Substrates verändert".

Ich kann daher den beiden Versuchen Herzfelds nicht die geringste Beweiskraft gegen meine Resultate zuerkennen.

Was nun die von Herzfeld mitgeteilten Untersuchungen an Ex- und Transsudaten, speziell den eitrigen, anlangt, so entzieht es sich meiner Beurteilung, welches die Ursache des auffallend hohen Gefrierpunktes des im Fall 7 entleerten Eiters war. Ich habe oben auf die verschiedenen Möglichkeiten hingewiesen, durch welche die Allotonie eitriger Exsudate verhindert werden kann. Die starke **Hypo**tonie des Eiters im Fall 7 hätte freilich den Anlass geben sollen, dieses auffällige Resultat gelegentlich der nachfolgenden Empyemoperation noch einmal mit allen Kautelen zu kontrollieren. Der Eiter des Falles 8 ist anscheinend tuberkulöser Natur gewesen; dann wäre ein Gefrierpunkt von —0,55° nichts auffälliges (siehe oben). Da aber in diesem Fall, wie in mehreren anderen von Herzfeld mitgeteilten Fällen, die notwendigsten Angaben resp. Ermittelungen über die Natur des Exsudates und der Erkrankung (mikroskopische und kulturelle Untersuchung des Exsudates, Ergebnis der Obduktion usw.) fehlen, so ist eine wissenschaftliche Beurteilung seiner Zahlen nicht möglich. Es verlohnt sich deshalb nicht, noch ausführlicher auf Herzfelds Fälle einzugehen.

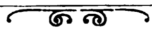
Im Interesse der Wissenschaft scheint es mir aber nicht gelegen zu sein, mit einem derartig unvollständig durchgearbeiteten Material vor die Oeffentlichkeit zu treten und — wenigstens bei nicht speziell Eingeweihten — die Ergebnisse anderer in Zweifel setzen zu wollen.

Druckfehler-Berichtigung

zu der Arbeit von Jaksch: Auf Seite 328, Zeile 9 von oben, statt **6 mm** soll stehen **0,6 mm.**



Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.



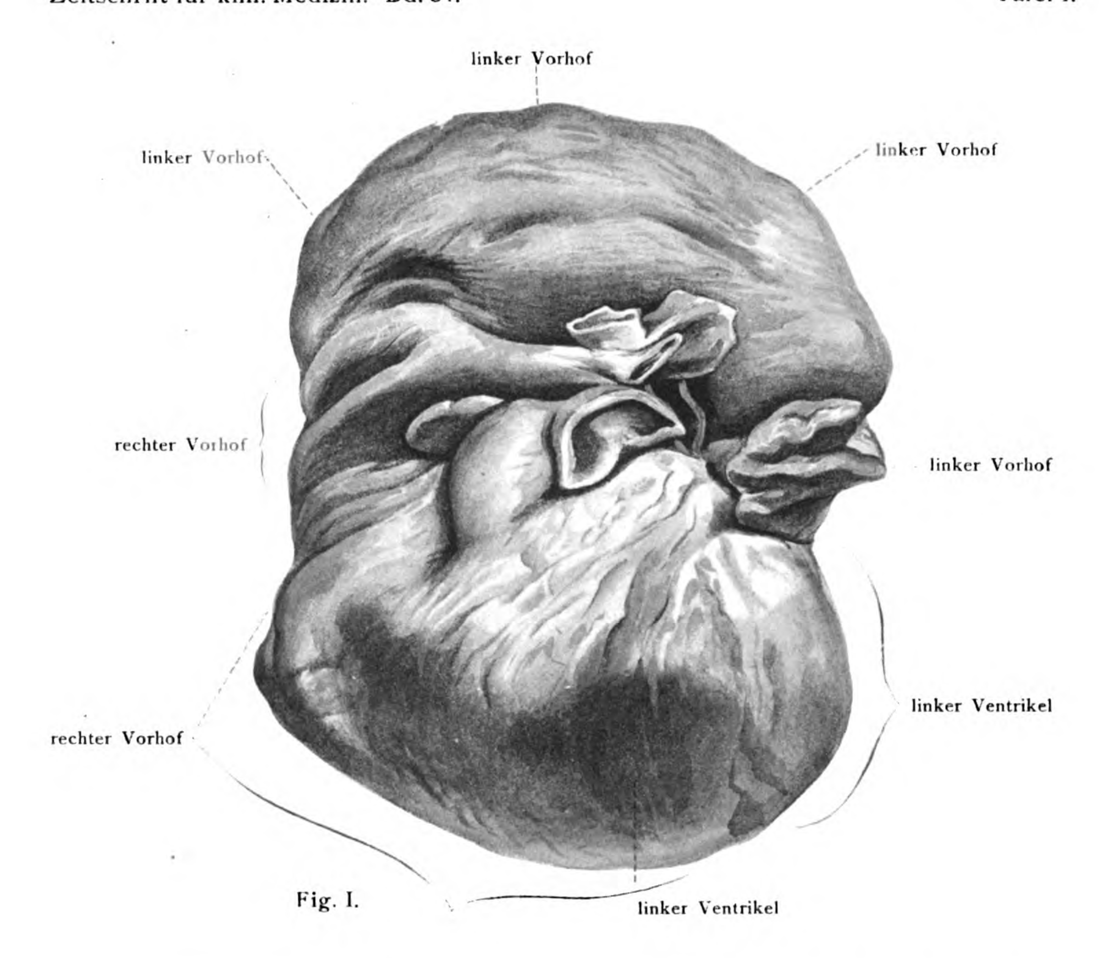
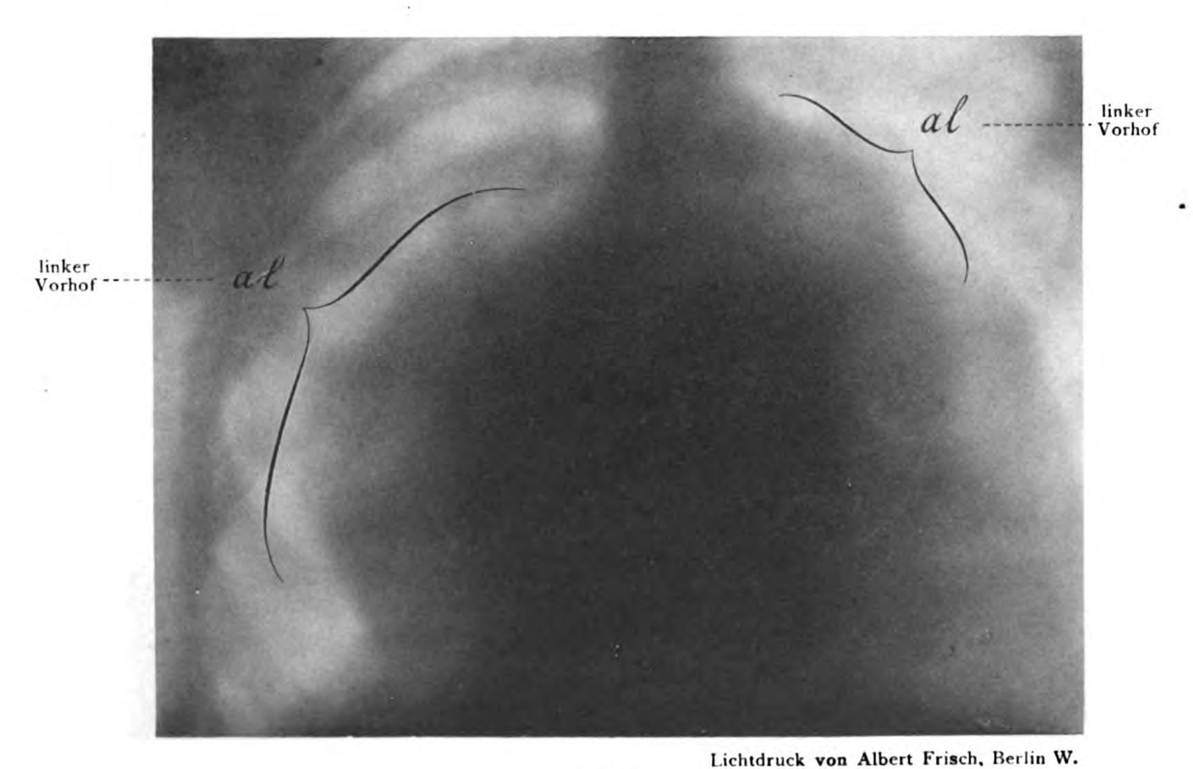


Fig. I.

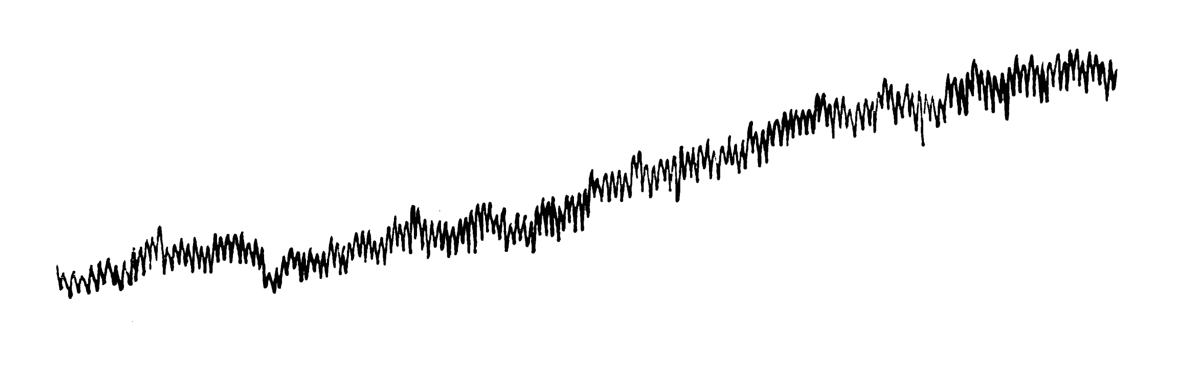


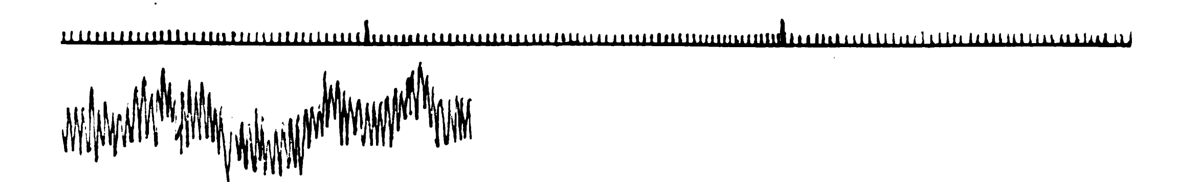
Lichtdruck von Albert Frisch, Berlin W.

Fig. II.



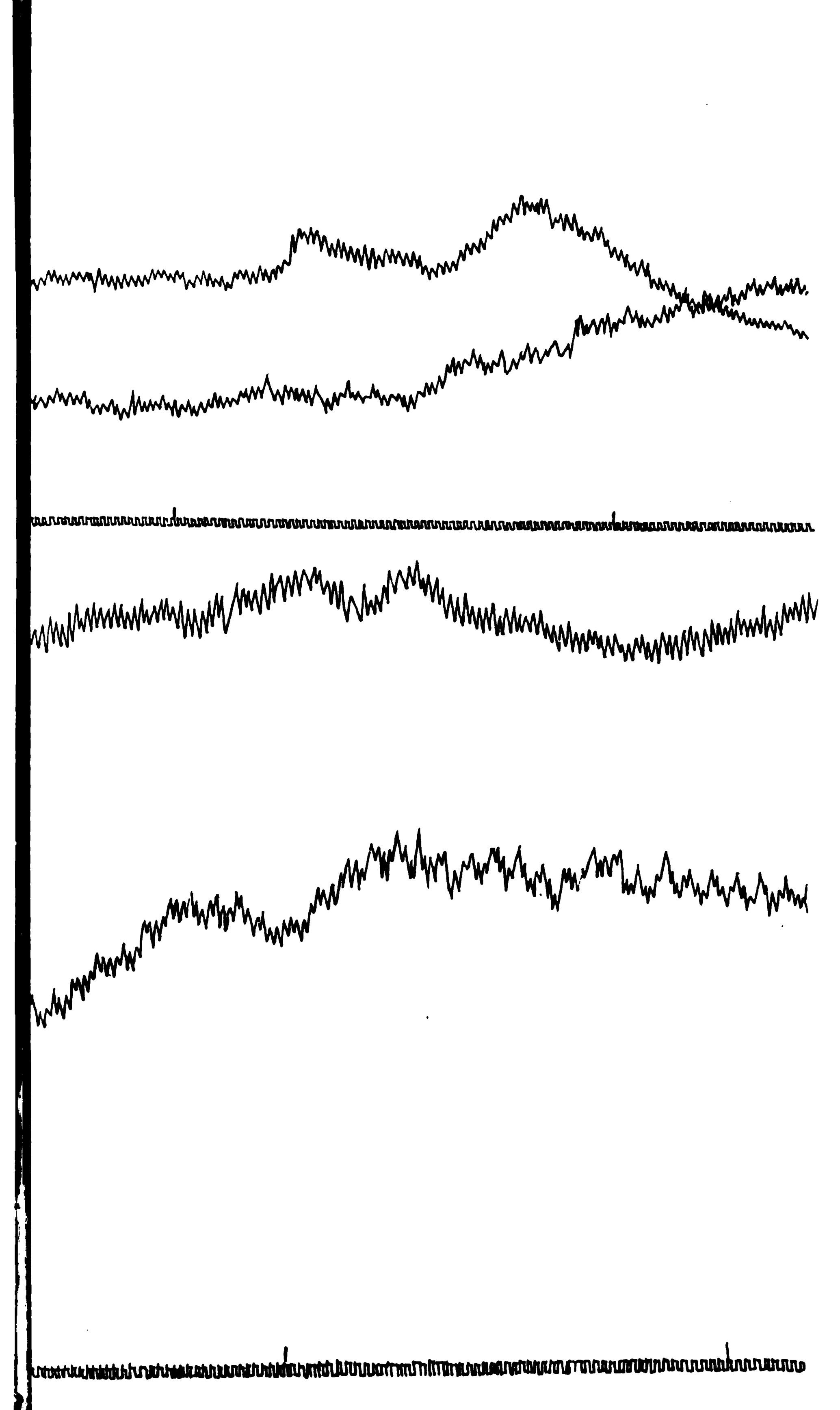
Taf. II.





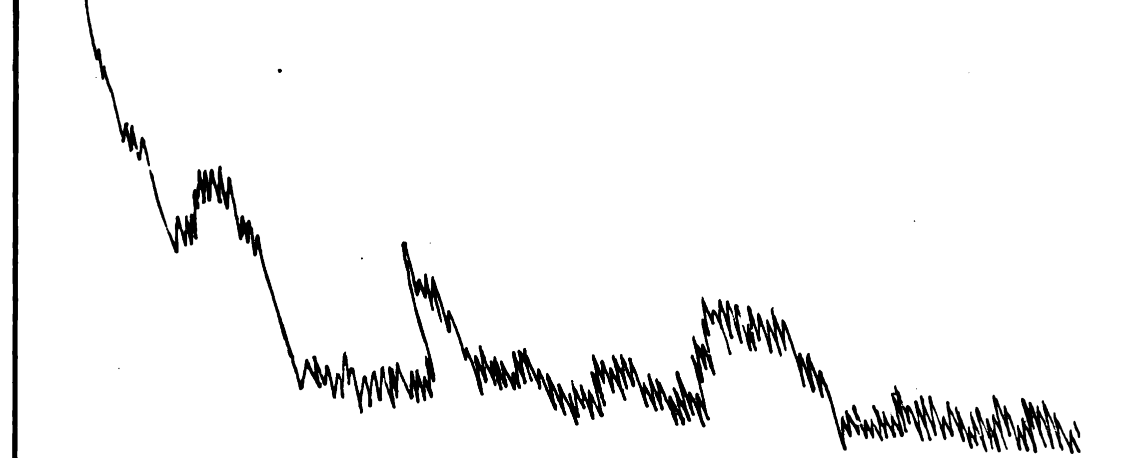


Taf. III.

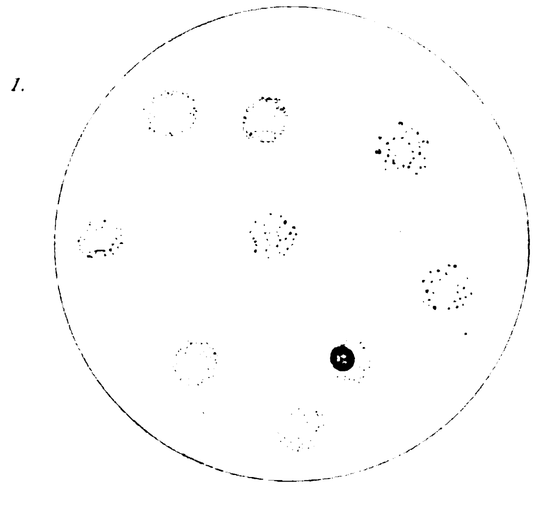


Taf. IV.

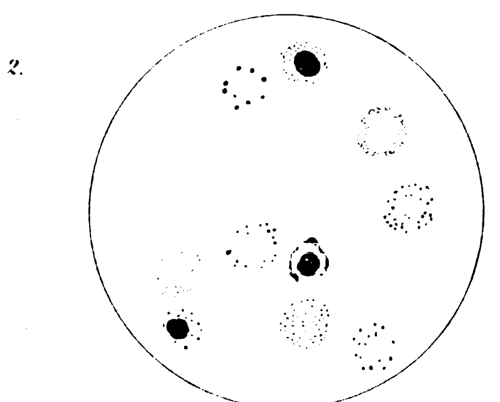
Curve VI.



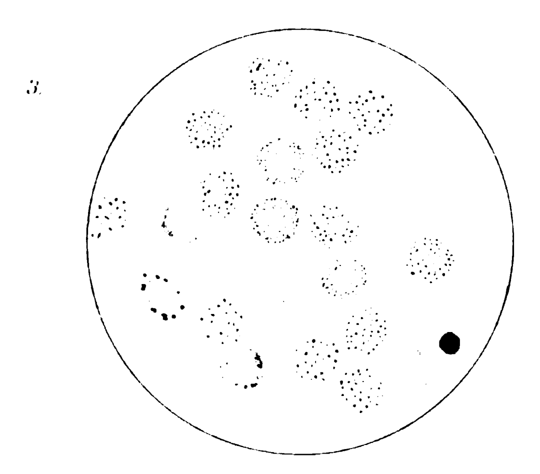
1.

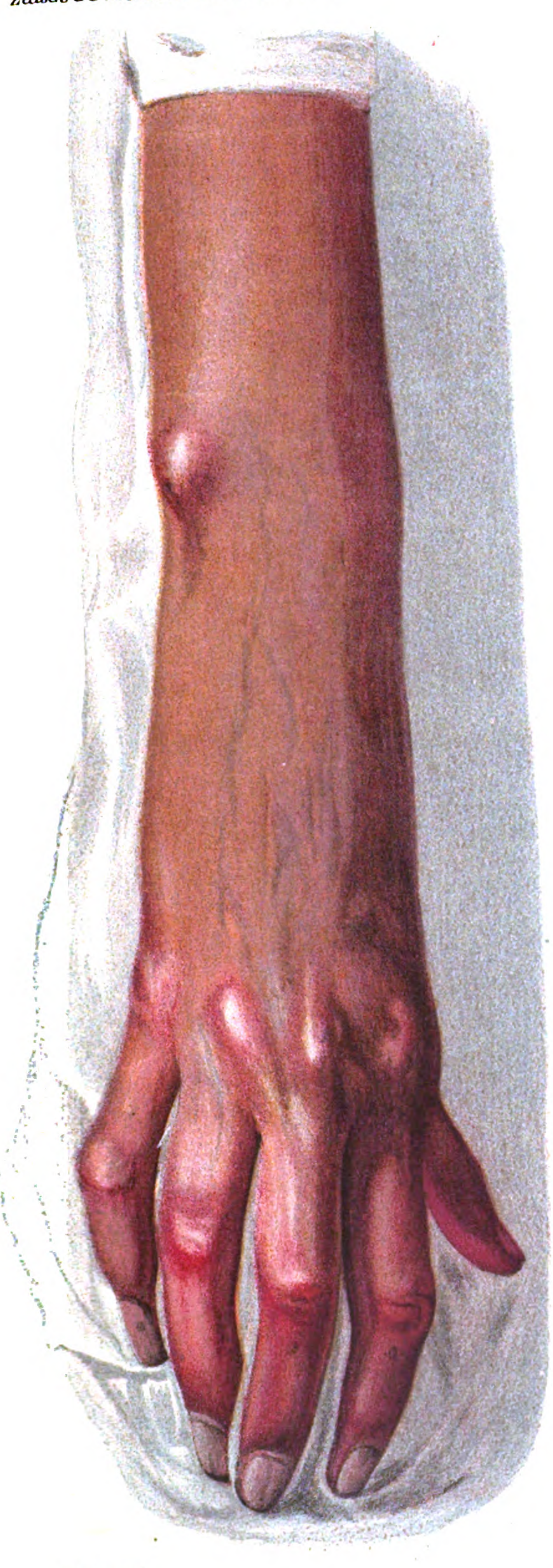


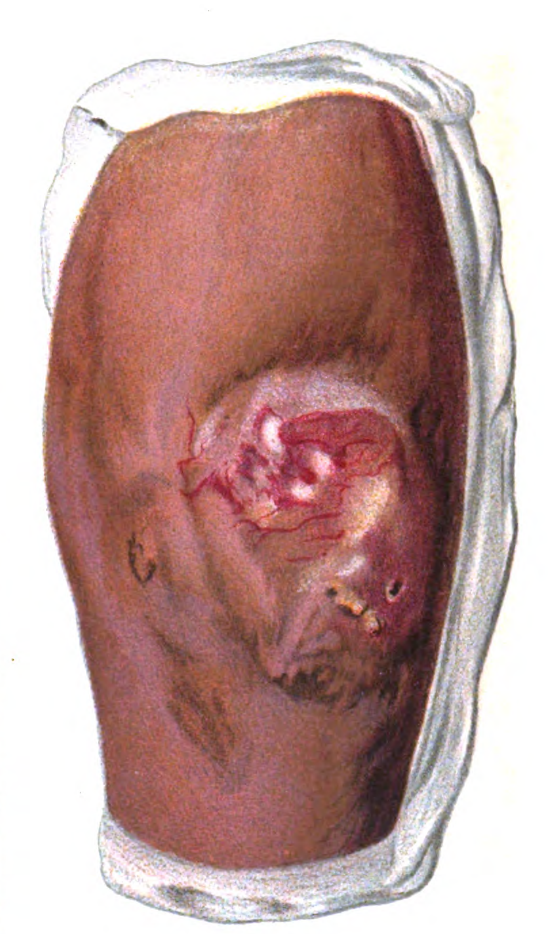
2.



3.

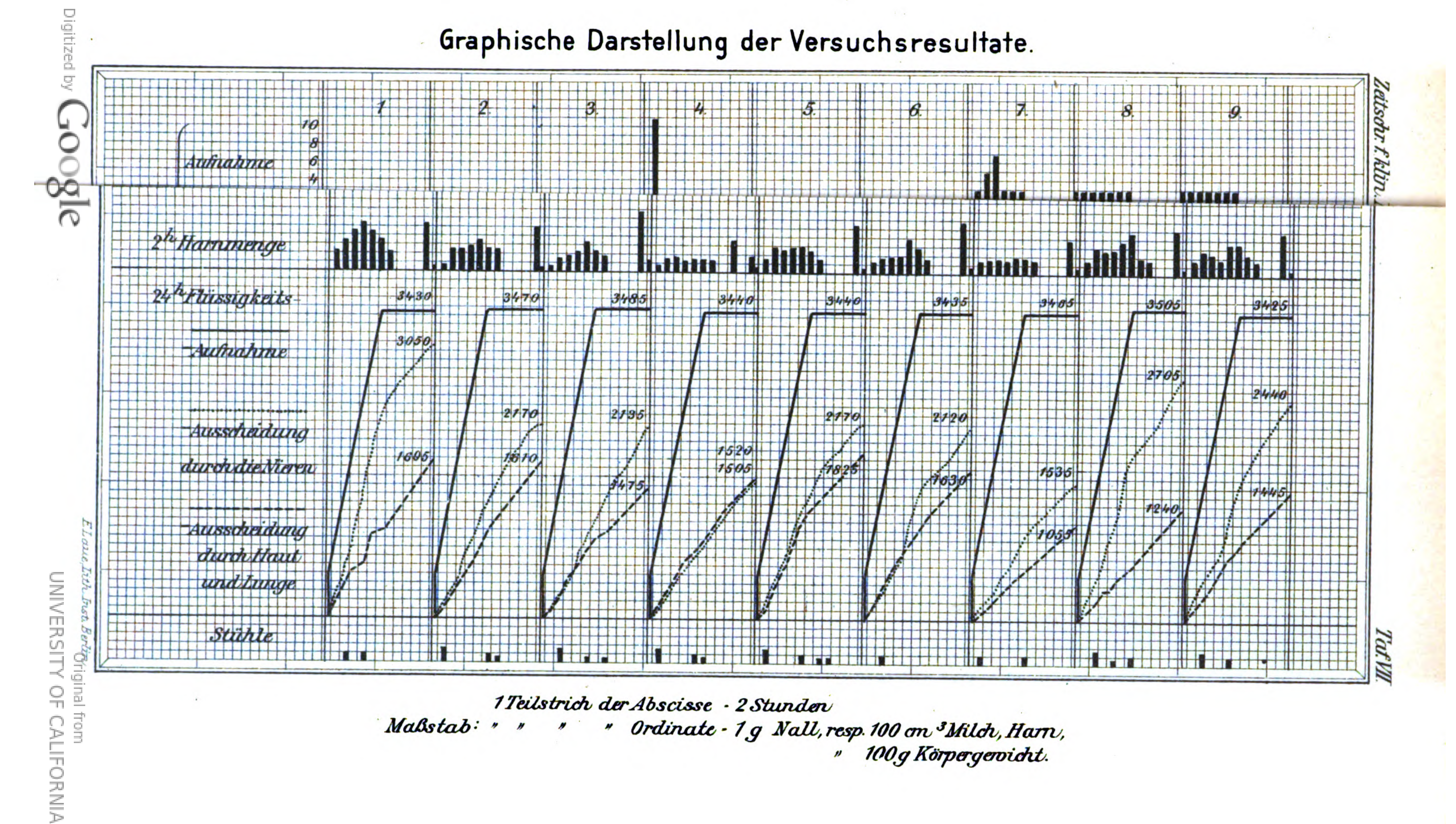






G. Dietschy
nach ... [illegible]

L. J. Thomas, Lith. Inst., Berlin S 53.


Graphische Darstellung der Versuchsresultate.
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
8
6
4
Aufnahme
2h Harnmenge
24h Flüssigkeits-
Aufnahme
Ausscheidung
durch die Nieren
Ausscheidung
durch Haut
und Lunge
Stühle
3430
3050
1695
3470
2170
1610
3485
2195
1475
3440
1520
1505
3440
2170
1825
3435
2120
1630
3465
1535
1055
3505
2705
1240
3425
2440
1445
1 Teilstrich der Abscisse - 2 Stunden
Maßstab: " " " " Ordinate - 1 g Nall, resp. 100 cm ³ Milch, Harn,
" 100 g Körpergewicht.
E. Laue, Lith. Inst. Berlin.




v.64 Zeitschrift für klinische
1907 Medicin. 9102
JAN 20 1936
NOV 3 1950
9102
Library of the
ol and Hospitals

